

PCT

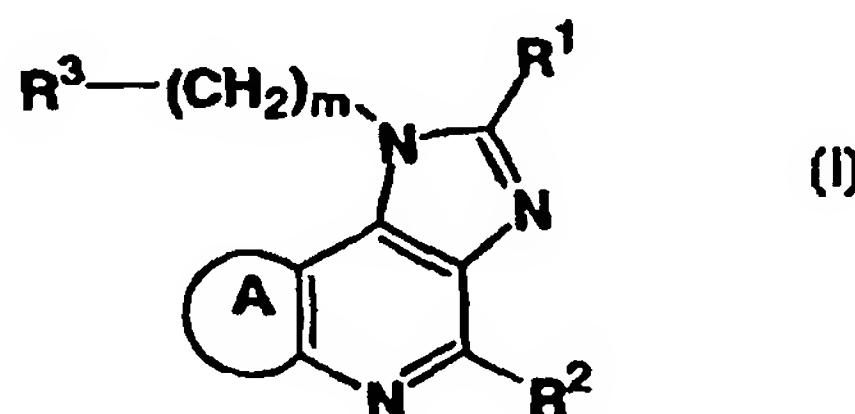
世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 471/04, 471/14, 491/113, 495/14, A61K 31/435, 31/47	A1	(11) 国際公開番号 WO00/09506 (43) 国際公開日 2000年2月24日(24.02.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04381 (22) 国際出願日 1999年8月12日(12.08.99) (30) 優先権データ 特願平10/241062 1998年8月12日(12.08.98) JP 特願平11/216125 1999年7月30日(30.07.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 北陸製薬株式会社 (HOKURIKU SEIYAKU CO., LTD.)[JP/JP] 〒911-0813 福井県勝山市猪野口37号1番地1 Fukui, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者／出願人 (米国についてのみ) 加藤日出男(KATO, Hideo)[JP/JP] 坂口 順(SAKAGUCHI, Jun)[JP/JP] 青山 真(AOYAMA, Makoto)[JP/JP] 泉 智之(IZUMI, Tomoyuki)[JP/JP] 加藤憲一(KATO, Ken-ichi)[JP/JP] 〒911-0813 福井県勝山市猪野口37号1番地1 北陸製薬株式会社内 Fukui, (JP)	(74) 代理人 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 歐州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: 1H-IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 1H-イミダゾピリジン誘導体

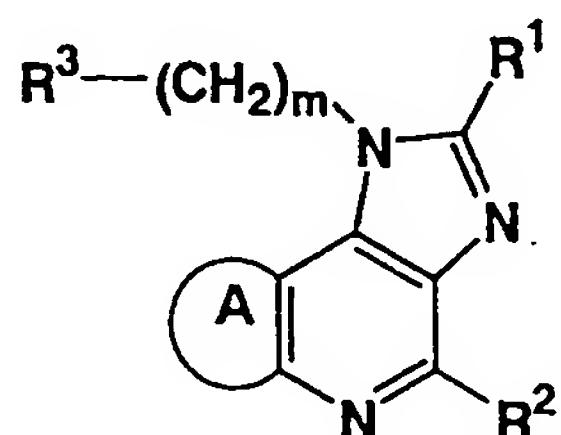


(57) Abstract

1H-Imidazopyridine derivatives represented by general formula (I); or salts thereto (wherein R¹ is hydrogen, hydroxyl, alkyl, cycloalkyl, styryl or aryl; R² is hydrogen, alkyl, halogeno, hydroxyl, amino, cyclic amino or phenoxy; A is an optionally substituted homo- or hetero-cycle; R³ is a saturated nitrogenous heterocyclic group; and m is an integer of 0 to 3). The above compounds exhibit excellent production-inhibiting activities against TNF or IL-1, thus being extremely useful as preventive or therapeutic agents for diseases due to these cytokines.

(57)要約

次の一般式



(式中、R¹は水素原子、水酸基、アルキル基、シクロアルキル基、スチリル基又はアリール基を表し、R²は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、環状アミノ基又はフェノキシ基を表し、A環は置換されてもよい同素又は複素環を表し、R³は飽和含窒素複素環基を表し、mは0～3の整数を表す。)で示される1H-イミダゾピリジン誘導体又はその塩。TNFやIL-1に対して優れた產生阻害作用を有し、これらのサイトカインに起因する疾患の予防又は治療剤として極めて有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RJ	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LJ	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レント	SK	スロヴァキア
BA	ボズニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルク	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファン	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴー
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサオ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダッド・トバゴ
CG	コンゴー	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴィエトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノールウェー	YU	ユーゴースラビア
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国				

明細書

1 H-イミダゾピリジン誘導体

技術分野

本発明は強力な腫瘍壊死因子（TNF）やインターロイキン-1（IL-1）の産生阻害作用を有し、ヒト又は動物における慢性炎症性疾患（例えば、リューマチ性関節炎、変形性関節炎等）、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、喘息、敗血症、敗血症性ショック、各種自己免疫性疾患〔自己免疫血液疾患（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少症等）、自己免疫性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎、クロhn病等）、自己免疫角膜炎（例えば、乾性角結膜炎、春季結膜炎等）、内分泌性眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、乾癬、間隙性肺線維症等〕、糖尿病、癌悪液質、エイズ悪液質等の、TNF又はIL-1等サイトカイン介在性疾患の予防又は治療のための医薬として有用である、新規な1 H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩に関するものである。

背景技術

本発明化合物に類似する化合物として、いくつかの1 H-イミダゾキノリン骨格を有する化合物が存在し、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry），11巻，87頁（1968年）に1-(2-ビペリジノエチル)-1 H-イミダゾ[4,5-c]キノリンが、特開昭60-123488号に抗ウイルス作用を有する化合物として1-イソブチル-1 H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン（一般名：imiquimod，イミキモド）が、ハンガリー国公開特許第34479号（特許第190109号）に鎮痛・抗痙攣作用等を有する化合物として1-(2-ジエチルアミノエチル)-1 H-

イミダゾ [4, 5-c] キノリンが開示されているが、本発明に係る様な 1H-イミダゾピリジン誘導体はこれまで全く知られていなかった。

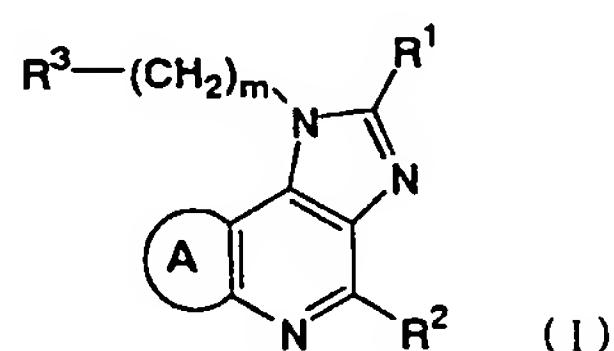
更に、前述のイミキモドはインターフェロン (IFN) や TNF, IL-1 等の数種のサイトカイン誘導作用を有していることが、ジャーナル・オブ・インターフェロン・リサーチ (Journal of Interferon Research), 14巻, 81頁 (1994年) で知られているが、これら従来技術とは全く相反する作用である TNF や IL-1 の產生阻害作用を有する 1H-イミダゾピリジン誘導体や 1H-イミダゾキノリン誘導体はこれまで全く知られていなかった。

発明の開示

本発明の課題は、TNF や IL-1 等のサイトカインの產生に優れた阻害作用を有し、医薬として有用である新規な化合物を提供することにある。

本発明者らは、この様な課題を解決すべく銳意研究した結果、優れた TNF や IL-1 の產生阻害作用を有する新規な 1H-イミダゾピリジン誘導体を見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明は次の一般式 (I)

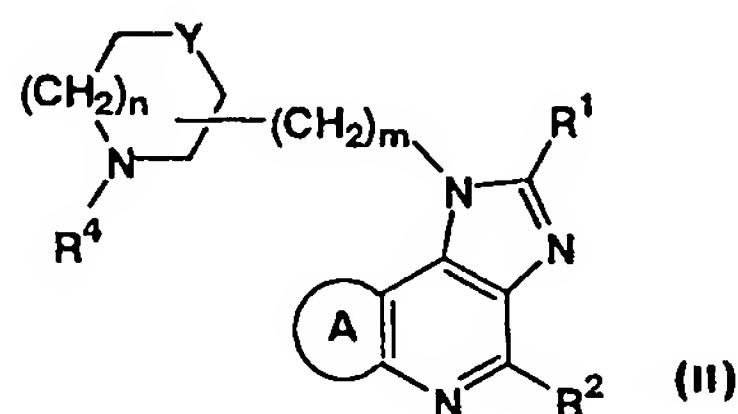


(式中、R¹ は水素原子、水酸基、1 個もしくは複数個の置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいスチリル基又は 1 個もしくは複数個の置換基を有してもよいアリール基を表し、R² は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1 個もしくは 2 個の置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を表し、A 環は 1 個もしくは複数個のアルキル基、アルコキ

シ基もしくはハロゲン原子で置換されてもよい同素又は複素環を表し、R³は置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し、mは0～3の整数を表す。ただし、R³が無置換のピペリジノ基を表す場合、R¹とR²の少なくとも一方は水素原子ではない。)

で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩に関するものである。

又、本発明の第二の態様によれば、次の一般式(II)



(式中、R¹、R²、A環及びmは前述と同意義を表し、R⁴は水素原子、アルキル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基、置換基を有してもよいアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、置換基を有してもよいチオカルバモイル基、アルカンスルホニル基、置換基を有してもよいベンゼンスルホニル基又はアミジノ基を表し、Yはメチレン基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、NHで示される基又は結合手を表し、nは0～2の整数を表す。)

で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩が提供される。

更に、本発明の第三の態様によれば、前記一般式(I)及び(II)で示される化合物中、A環がベンゼン環又はチオフェン環である化合物、又はその塩が提供される。

また、別の観点からは、前記一般式(I)及び(II)で示される化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、ヒトを含む哺乳類動物における慢性炎症性疾患（例えば、リューマチ性関節炎、変形性関節炎等）、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、喘息、

敗血症、敗血症性ショック、各種自己免疫性疾患〔自己免疫血液疾患（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少症等）、自己免疫性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎、クローン病等）、自己免疫角膜炎（例えば、乾性角結膜炎、春季結膜炎等）、内分泌性眼障害、グレーブス病、サルコイドーシス、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、多発性軟骨炎、強皮症、活動性慢性肝炎、重症筋無力症、乾癬、間隙性肺線維症等〕、糖尿病、癌悪液質、エイズ悪液質等の、TNF又はIL-1等サイトカイン介在性疾患の予防又は治療のための医薬として有用である。

さらに別の観点からは、上記医薬の製造のための前記一般式（I）及び（II）で示される化合物又は薬理学的に許容されるその塩の使用、並びにTNF又はIL-1等のサイトカイン介在性疾患の予防又は治療方法であって、前記一般式（I）及び（II）で示される化合物又は薬理学的に許容されるその塩の予防又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。また、前記一般式（I）及び（II）で示される化合物又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む腫瘍壞死因子（TNF）産生阻害剤又はインターロイキン-1（IL-1）産生阻害剤が本発明により提供される。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の前記一般式（I）及び（II）の化合物について具体的に説明するが、前記一般式（II）で示される化合物は、前記一般式（I）で示される化合物中、R³として特定の置換基を有してもよい特定の飽和含窒素複素環基を有していることを特徴としている。もっとも、本発明の範囲は前記一般式（II）で示される化合物に限定されることはなく、R³として置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を有する化合物は、いずれも本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。

前記一般式（I）及び（II）において、R¹、R²及びR⁴で示されるアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-

ブチル基，イソブチル基，sec-ブチル基，tert-ブチル基，n-ペンチル基，イソペンチル基，ネオペンチル基，n-ヘキシル基等が挙げられる。

R¹で示されるシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基，シクロブチル基，シクロペンチル基，シクロヘキシル基，シクロヘプチル基等が挙げられ、R¹で示されるアリール基としては、例えば、フェニル基，2-ビリジル基，3-ビリジル基，4-ビリジル基，3-ピリダジニル基，4-ピリダジニル基，2-ピリミジニル基，4-ピリミジニル基，5-ピリミジニル基，ピラジニル基，2-フリル基，3-フリル基，2-チエニル基，3-チエニル基，1-ピロリル基，2-ピロリル基，3-ピロリル基，1-イミダゾリル基，2-イミダゾリル基，4-イミダゾリル基，1-ピラゾリル基，3-ピラゾリル基，4-ピラゾリル基，5-ピラゾリル基，2-オキサゾリル基，4-オキサゾリル基，3-イソキサゾリル基，4-イソキサゾリル基，5-イソキサゾリル基，2-チアゾリル基，4-チアゾリル基，5-チアゾリル基，3-イソチアゾリル基，4-イソチアゾリル基，5-イソチアゾリル基，1，2，3-トリアゾール-1-イル基，1，2，3-トリアゾール-5-イル基，1，2，4-トリアゾール-1-イル基，1，2，4-トリアゾール-3-イル基，1，2，4-トリアゾール-5-イル基，1-テトラゾリル基，5-テトラゾリル基，1，2，5-チアジアゾール-3-イル基，1-インドリル基，2-インドリル基，3-インドリル基等が挙げられる。

又、R²で示されるハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子，塩素原子，臭素原子，ヨウ素原子が挙げられ、R²で示される1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基としては、例えば、アミノ基，メチルアミノ基，エチルアミノ基，n-プロピルアミノ基，イソプロピルアミノ基，シクロプロピルアミノ基，シクロブチルアミノ基，シクロペンチルアミノ基，シクロヘキシルアミノ基，ジメチルアミノ基，ジエチルアミノ基，アニリノ基，ビリジルアミノ基，4-ピリジルメチルアミノ基，ベンジルアミノ基，p-メトキシベンジルアミノ基，ジベンジルアミノ基等が挙げられ、R²で示される環状アミノ基としては、例えば、1

－アジリジニル基，1－アゼチジニル基，1－ピロリジニル基，ピペリジノ基，1－ピペラジニル基，ヘキサヒドロー－1H－アゼピン－1－イル基，ヘキサヒドロー－1H－1，4－ジアゼピン－1－イル基，モルホリノ基，4－チオモルホリニル基等が挙げられる。

前記一般式(I)及び(II)において、A環で示される同素又は複素環としては、例えば、ベンゼン環，シクロヘキセン環，シクロヘキサン環，シクロヘプテン環，シクロオクテン環，シクロヘプタジェン環，チオフェン環，フラン環，ピリジン環，ピラジン環，ピロール環，チアゾール環，オキサゾール環，アゼピン環等が挙げられ、これら同素又は複素環に置換してもよいアルキル基としては、例えば、メチル基，エチル基，n-プロピル基，イソプロピル基，n-ブチル基，イソブチル基，sec-ブチル基，tert-ブチル基，n-ペンチル基，イソペンチル基，ネオペンチル基，n-ヘキシル基等が挙げられ、置換してもよいアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基，エトキシ基，n-プロポキシ基，イソプロポキシ基，n-ブトキシ基，イソブトキシ基，sec-ブトキシ基，tert-ブトキシ基，n-ペンチルオキシ基，イソペンチルオキシ基，ネオペンチルオキシ基，n-ヘキシルオキシ基等が挙げられ、置換してもよいハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子，塩素原子，臭素原子，ヨウ素原子が挙げられる。これらの置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なっていてもよい。

又、前記一般式(I)において、R³で示される飽和含窒素複素環基としては、環構成原子として1個以上の窒素原子を有し、更に環構成原子として酸素原子又は硫黄原子を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し、例えば、1－アジリジニル基，2－アジリジニル基，1－アゼチジニル基，2－アゼチジニル基，3－アゼチジニル基，1－ピロリジニル基，2－ピロリジニル基，3－ピロリジニル基，ピラゾリジニル基，イミダゾリジニル基，ピペリジノ基，2－ピペリジル基，3－ピペリジル基，4－ピペリジル基，1－ピペラジニル基，2－ピペラジニル基，ヘキサヒドロー－1H－アゼピン－1－イル基，ヘキサヒドロー－1H－アゼピン－

2-イル基, ヘキサヒドロー-1H-アゼビン-3-イル基, ヘキサヒドロー-1H-アゼビン-4-イル基, ヘキサヒドロー-1H-1, 4-ジアゼビン-1-イル基, ヘキサヒドロー-1H-1, 4-ジアゼビン-2-イル基, ヘキサヒドロー-1H-1, 4-ジアゼビン-5-イル基, ヘキサヒドロー-1H-1, 4-ジアゼビン-6-イル基, 2-モルホリニル基, 3-モルホリニル基, モルホリノ基, 2-チオモルホリニル基, 3-チオモルホリニル基, 4-チオモルホリニル基, 3-イソキサゾリジニル基, 3-イソチアゾリジニル基, 1, 2, 3-トリアゾリン-4-イル基, 1, 2, 4-トリアゾリン-3-イル基, 1, 2, 5-チアジアゾリン-3-イル基等が挙げられ、好みの基としては、例えば、3-ビペリジル基, 4-ビペリジル基, 1-ビペラジニル基, 2-ビペラジニル基, 3-ビロリジニル基, 2-アゼチジニル基, 3-アゼチジニル基, 2-モルホリニル基, 2-チオモルホリニル基等が挙げられる。

前記一般式 (II)において、R⁴で示される置換基を有してもよいアルカノイル基としては、例えば、ホルミル基, アセチル基, プロピオニル基, n-ブチリル基, イソブチリル基, バレリル基, イソバレリル基, ピバロイル基, フルオロアセチル基, ジフルオロアセチル基, トリフルオロアセチル基, クロロアセチル基, ジクロロアセチル基, トリクロロアセチル基等が挙げられ、R⁴で示されるアルコキカルボニル基としては、例えば、メトキカルボニル基, エトキカルボニル基, n-プロポキカルボニル基, イソプロポキカルボニル基, n-ブトキカルボニル基, イソブトキカルボニル基, sec-ブトキカルボニル基, tert-ブトキカルボニル基, n-ペンチルオキカルボニル基, n-ヘキシルオキカルボニル基等が挙げられ、R⁴で示される置換基を有してもよいチオカルバモイル基としては、例えば、チオカルバモイル基, メチルチオカルバモイル基, エチルチオカルバモイル基, n-プロピルチオカルバモイル基, イソプロピルチオカルバモイル基, n-ブチルチオカルバモイル基, イソブチルチオカルバモイル基, sec-ブチルチオカルバモイル基, tert-ブチルチオカルバモイル基等が挙げられ、R⁴で示されるアルカンスルホニル基としては、例えば、メタンスルホニル基, エタ

ンスルホニル基, n-プロパンスルホニル基, n-ブタンスルホニル基等が挙げられる。

尚、本明細書において、「アリール基」, 「同素又は複素環」及び「飽和含窒素複素環基」の置換／結合部位としては、上記に一部例示した如く、特に置換／結合部位を限定しない限り、環構成成分中置換／結合可能な元素であればいかなる位置で置換／結合してもよい基を包含する概念として用いる。

本発明の前記一般式 (I) 及び (II) において、ある官能基について「置換基を有してもよい」という場合には、これらの基に置換可能な基であればいかなるものでもよく、置換基の個数及び種類は特に限定されず、2個以上の置換基が存在する場合には、それらは同一でも異なっていてもよい。例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子、水酸基、メチル基、エチル基, n-プロピル基, イソプロピル基, n-ブチル基, イソブチル基, sec-ブチル基, tert-ブチル基, n-ペンチル基, イソペンチル基, ネオペンチル基, n-ヘキシル基等のアルキル基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基等のアリール基、メトキシ基、エトキシ基, n-プロポキシ基, イソプロポキシ基, n-ブトキシ基, イソブトキシ基, sec-ブトキシ基, tert-ブトキシ基等のアルコキシ基、フェノキシ基等のアリールオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基, エチルアミノ基, n-プロピルアミノ基, イソプロピルアミノ基, シクロプロピルアミノ基, シクロブチルアミノ基, シクロペンチルアミノ基, シクロヘキシルアミノ基, ジメチルアミノ基, ジエチルアミノ基, アニリノ基, ピリジルアミノ基, ベンジルアミノ基, ジベンジルアミノ基, アセチルアミノ基, トリフルオロアセチルアミノ基, tert-ブトキカルボニルアミノ基, ベンジルオキカルボニルアミノ基, ベンズヒドリルアミノ基, トリフェニルメチルアミノ基等の置換基を有してもよいアミノ基、ホルミル基, アセチル基, プロピオニル基, n-ブチリル基, イソブチリル基, バレリル基, イソバレリル基, ピバロイル基, フルオロアセチル基, ジフルオロアセチル基, トリフルオロアセチル基, クロロアセチル基, ジクロロアセチル基, トリクロロアセチル基等のアルカノイル基、メトキシカルボニル基, エト

キシカルボニル基, n-プロポキシカルボニル基, イソプロポキシカルボニル基, n-ブトキシカルボニル基, イソブトキシカルボニル基, sec-ブトキシカルボニル基, tert-ブトキシカルボニル基, n-ベンチルオキシカルボニル基, n-ヘキシリオキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルバモイル基、メチルカルバモイル基, エチルカルバモイル基, n-プロピルカルバモイル基, イソプロピルカルバモイル基, n-ブチルカルバモイル基, イソブチルカルバモイル基, sec-ブチルカルバモイル基, tert-ブチルカルバモイル基等のアルキルカルバモイル基、チオカルバモイル基、メチルチオカルバモイル基, エチルチオカルバモイル基, n-プロピルチオカルバモイル基, イソブチルチオカルバモイル基, sec-ブチルチオカルバモイル基, tert-ブチルチオカルバモイル基等のアルキルチオカルバモイル基、アミジノ基、メチルチオ基等のアルキルチオ基、メタンスルフィニル基等のアルカンスルフィニル基、メタンスルホニル基, エタンスルホニル基, n-プロパンスルホニル基, n-ブタンスルホニル基等のアルカンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基, p-メトキシベンゼンスルホニル基, p-フルオロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基、ベンジル基, ナフチル基, ピリジルメチル基, フルフリル基, トリフェニルメチル基等のアラルキル基、ニトロ基、シアノ基、スルファモイル基、オキソ基、ヒドロキシイミノ基、メトキシイミノ基, エトキシイミノ基, n-プロポキシイミノ基, イソプロポキシイミノ基等のアルコキシイミノ基、エチレンジオキシ基等が挙げられる。

本発明の前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物は、所望に応じて塩、好ましくは薬理学的に許容しうる塩に変換することも、又は生成した塩から塩基を遊離させることもできる。

本発明の前記一般式 (I) 及び (II) で示される化合物の塩、好ましくは薬理学的に許容しうる塩としては、酸付加塩が挙げられ、例えば、塩酸, 臭化水素酸, ヨウ化水素酸, 硝酸, 硫酸, 磷酸等の鉱酸塩、あるいは、酢酸, プロピオン酸, 酪酸, ぎ酸, 吉草酸, マレイン酸, フマル酸, クエン酸, シュウ酸, リンゴ酸,

コハク酸、乳酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、
p-トルエンスルホン酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸、酒石酸、
ステアリン酸、グルコン酸、ニコチン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸等の有機酸
塩が挙げられる。

本発明の前記一般式(I)及び(II)で示される化合物中、不斉炭素を有する
化合物には光学異性体が存在し得るが、本発明にはこれら光学活性体及びその混
合物も包含される。

本発明の前記一般式(I)及び(II)で示される化合物又はその塩は、製造条
件により任意の結晶形として存在することができ、又、任意の水和物又は溶媒和
物として存在することができるが、これらの結晶形や水和物又は溶媒和物及びそ
れらの混合物も本発明の範囲に包含される。

本発明の好ましい化合物としては、例えば、下記の化合物及びそれらの塩を挙
げることができるが、本発明はこれらの例に限定されることはない。

- (1) 4-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (2) 4,8-ジクロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (3) 4-クロロ-8-メチル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (4) 4-クロロ-8-メトキシ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (5) 4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (6) 4,8-ジクロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン
- (7) 4-クロロ-8-メチル-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

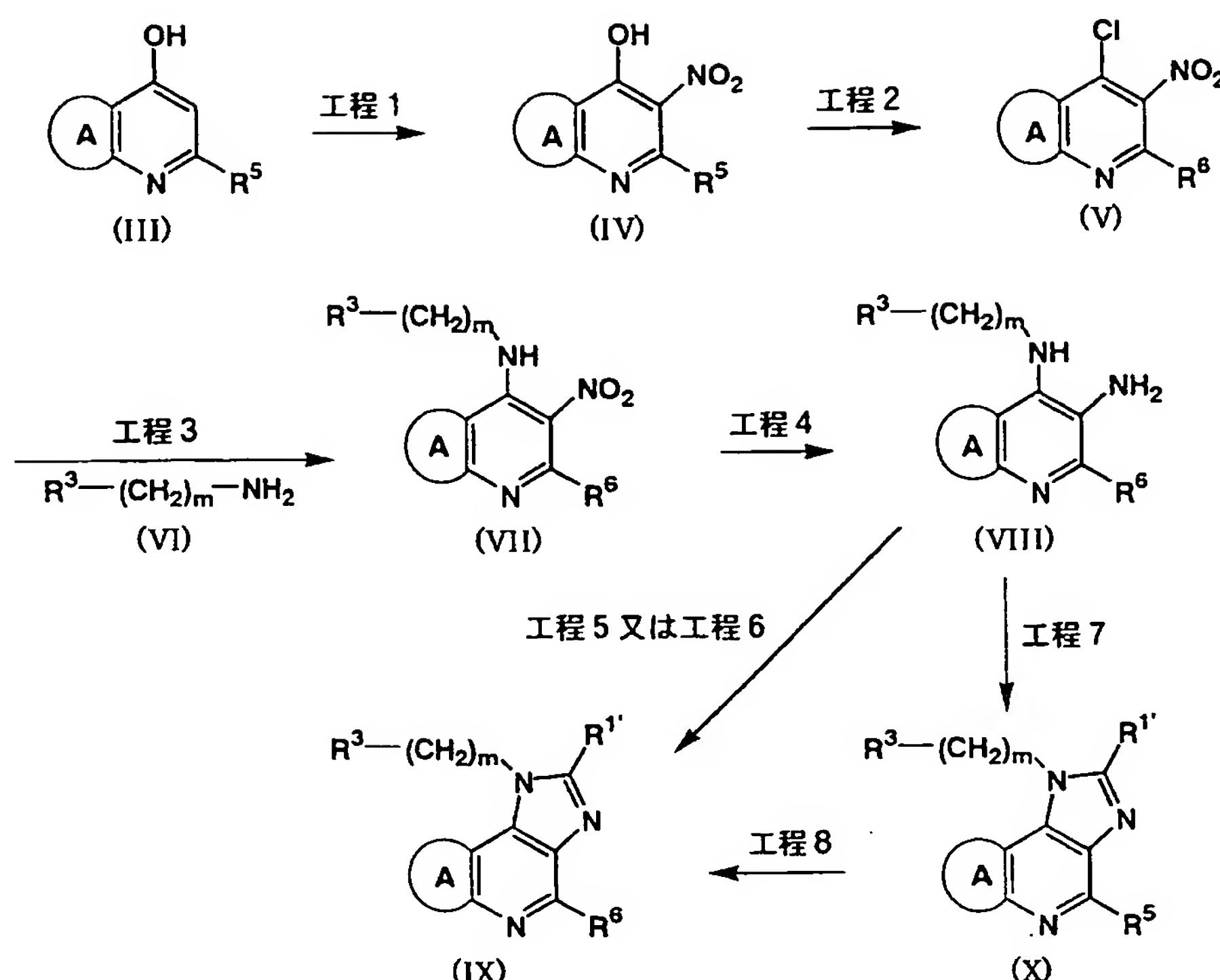
- (8) 4-クロロ-8-メトキシ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (9) 4-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (10) 4, 8-ジクロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (11) 4-クロロ-8-メチル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (12) 4-クロロ-8-メトキシ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-トリフルオロメチル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (13) 4-クロロ-2-(4-メチルフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (14) 4-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (15) 4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (16) 4-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (17) 4-クロロ-2-(2-フリル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (18) 4-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(2-チエニル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (19) 4-クロロ-2-(2-イミダゾリル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (20) 4-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-(2-チアゾリル)-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
- (21) 4-クロロ-2-(5-メチル-2-チエニル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

- ジル) エチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(22) 4-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 2-(2-ピロリル)
- 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(23) 4-メチル-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 1 H
-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(24) 2-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1-[2-(4-ピペリジル)
エチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(25) 4-メチル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 2-(4-トリフル
オロメチルフェニル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(26) 2-(2-フリル)-4-メチル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル]
- 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(27) 4-メチル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 2-(2-チエニル)
- 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(28) 2-(2-イミダゾリル)-4-メチル-1-[2-(4-ピペリジル) エ
チル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(29) 4-メチル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 2-(2-チアゾリ
ル) - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(30) 4-メチル-2-(3-メチル-2-チエニル) - 1-[2-(4-ピペリ
ジル) エチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(31) 4-メチル-2-(5-メチル-2-チエニル) - 1-[2-(4-ピペリ
ジル) エチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(32) 4-メチル-1-[2-(4-ピペリジル) エチル] - 2-(2-ピロリル)
- 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(33) 4-メチル-2-(1-メチル-2-ピロリル) - 1-[2-(4-ピペリ
ジル) エチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン
(34) 4-クロロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-2-フェニル-1-[2-(4
-ピペリジル) エチル] - 1 H-イミダゾ [4, 5-c] キノリン

- (35) 4-クロロ-6, 7-ジヒドロー-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[5, 4-d]シクロペンタ[b]ピリジン
(36) 4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[5, 4-d]チエノ[3, 2-b]ピリジン
(37) 4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(3-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
(38) 4-クロロ-1-[2-(2-モルホリニル)エチル]-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
(39) 4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
(40) 4, 6, 7, 8, 9-ペンタクロロ-2-エトキシメチル-1-[2-(4-チオモルホリニル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
(41) 4-クロロ-6, 7, 8, 9-テトラヒドロー-2-ヒドロキシメチル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-1H-イミダゾ[5, 4-d]シクロヘプタ[b]ピリジン
(42) 4-クロロ-2-(3-メチル-2-チエニル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

本発明の前記一般式(I)又は(II)で示される新規な1H-イミダゾピリジン誘導体は、種々の方法により製造することができるが、本発明化合物の製造方法はこれらの方に限定されるわけではない。尚、以下の製造方法では、前記一般式(I)で示される化合物について具体的に説明するが、これらの製造方法中に前記一般式(II)で示される化合物が含まれていることは自明である。

本発明化合物の第1の合成法としては、特開平3-206078号又はテトラヘドロン(Tetrahedron), 51巻, 5813頁(1995年)に開示されている方法に準じ、以下の合成法を用いることができる。



(式中、 R^5 は水酸基又はアルキル基を表し、 R^6 は塩素原子又はアルキル基を表し、 R'^1 は R^1 と同意義（ただし、水酸基を除く）を表し、 R^3 、 m 及びA環は前述と同意義を表す。)

即ち、工程1においては、一般式(III)で示される化合物を酢酸や硫酸等の存在下又は非存在下、濃硝酸や発煙硝酸等のニトロ化剤を用いて、0°Cから200°Cの間で反応することにより、一般式(IV)の化合物を得ることができる。

工程2においては、一般式(IV)の化合物を適当な塩素化剤、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキザリル、五塩化リン等を用いて、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0°Cから200°Cの間で反応することにより、一般式(V)の化合物を得ることができる。

工程3においては、一般式(VI)で示されるアミンと一般式(V)の化合物を、N,N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒中、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、-10°Cから溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式(VII)の化合物を得ることができる。

工程4においては、一般式(VII)の化合物を適当な還元法、例えば、白金、ラ

ニッケル、パラジウム炭素等の金属触媒を用いた接触還元法、塩化ニッケルと水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元法、鉄粉と塩酸を用いた還元法等でニトロ基を還元して、一般式(VIII)の化合物を得ることができる。

還元反応は、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の溶媒又はこれらの混合溶媒中、0°Cから溶媒の還流温度の間で行うことができる。

工程5においては、一般式(VIII)の化合物と、次の一般式(XI), (XII)又は(XIII)



(式中、Rは低級アルキル基を表し、Xはハロゲン原子を表し、R⁺はR⁺と同意義（ただし、水酸基を除く）を表す。)

示される化合物を、トリエチルアミン等の塩基触媒、又は塩酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒の存在下又は非存在下、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、キシレン又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0°Cから200°Cの間で反応することにより、一般式(IX)の化合物を得ることができる。

工程5に代わる方法として、工程6において一般式(VIII)の化合物と、次の一般式(XIV)



(式中、R⁺はR⁺と同意義（ただし、水酸基を除く）を表す。)

示される化合物を、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンの存在下、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、0°Cから溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式(IX)の化合物を得ることができる。

又、工程5又は工程6に代わる方法として、工程7において前記一般式(VIII)の化合物と次の一般式(XV)

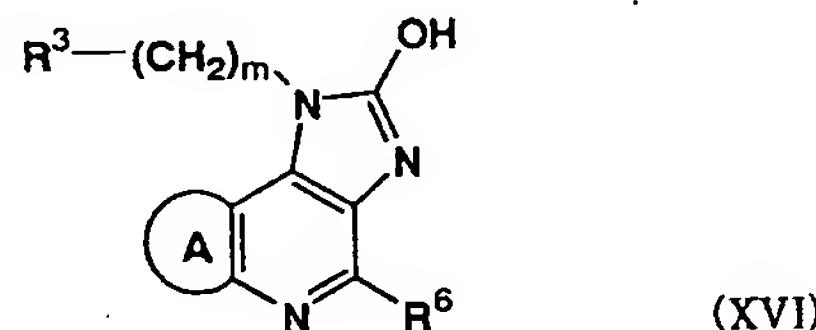


(式中、 R^1' は R^1 と同意義（ただし、水酸基を除く）を表す。)

で示される化合物を、塩酸又は硫酸等の酸触媒の存在下又は非存在下、 N , N -ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、 $0^\circ C$ から $200^\circ C$ の間で反応することにより、一般式(X)の化合物を得ることができ、更に、一般式(X)において R^5 が水酸基を表す場合、工程8において塩素化することにより、一般式(IX)の化合物を得ることができる。

塩素化反応は、一般式(X)の化合物を必要に応じて、 R^3 で示される飽和含窒素複素環基の隣接する $(CH_2)_m$ 基に結合しない窒素原子をアルカノイル基等の保護基で常法により保護した後に、適当な塩素化剤、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル、ホスゲン、塩化オキザリル、五塩化リン等を用い、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、 $0^\circ C$ から $200^\circ C$ の間で反応を行い、更に必要に応じて常法により脱保護することにより、 R^6 が塩素原子である一般式(IX)の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第2の合成法では、一般式(VIII)の化合物を、トリホスゲンと共に、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、 N , N -ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒中、 $0^\circ C$ から溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式(XVI)

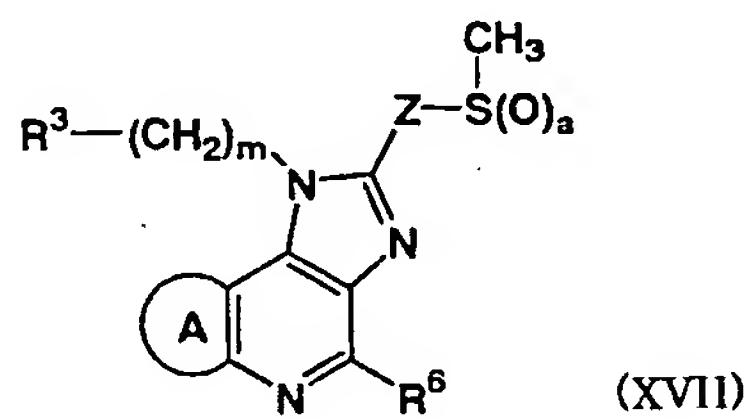


(式中、 R^3 , R^6 , m 及びA環は前述と同意義を表す。)

の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第3の合成法では、 R^1' としてメチルチオ基で置換されたアリ

ール基を置換基として有する一般式 (IX) の化合物を、必要に応じて R^3 で示される飽和含窒素複素環基の隣接する $(CH_2)_m$ 基に結合しない窒素原子を、常法によりアルカノイル基等の保護基で保護した後に、適当な酸化反応を行い、更に必要に応じて、常法により脱保護することにより、一般式 (XVII)



(式中、Zは芳香環を表し、aは1又は2の整数を表し、 R^3 、 R^6 、m及びA環は前述と同意義を表す。)

の化合物を得ることができる。

酸化反応は、目的物に応じて種々の方法により行うことができる。すなわち、aが1の整数を表す場合は、例えば、クロム酸、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム等の酸化剤を用いて、aが2の整数を表す場合は、例えば、クロム酸、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸、四酸化オスミウム、四酸化ルテニウム等の酸化剤を用いて、いずれも、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジクロロエタン、メタノール、アセトン又は水、あるいはこれらの混合溶媒中で、0°Cから溶媒の還流温度の間で反応することにより製造することができる。

本発明化合物の第4の合成法では、 R^2 が塩素原子である一般式 (I) の化合物を、水及び適当な酸や塩基を用いて、溶媒中、0°Cから溶媒の還流温度の間で反応することにより、 R^2 が水酸基である一般式 (I) の化合物を得ることができる。適当な酸としては、例えば、亜酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸や塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸が挙げられ、適当な塩基としては、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属又はマグネシウムやカルシウム等のアルカ

リ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩等が挙げられ、溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン等の溶媒又はこれらの含水溶媒が挙げられる。

本発明化合物の第5の合成法では、R²が塩素原子でR¹がR^{1'}である一般式(I)の化合物、又はR²が水酸基でR¹がR^{1'}である一般式(I)の化合物をトリフルオロメタンスルホン酸無水物、塩化メタンスルホニル又は塩化p-トルエンスルホニルと反応させて得られる化合物と、ハロゲン化金属(例えば、フッ化カリウム、フッ化ナトリウム、フッ化リチウム、臭化カリウム、臭化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等)とを、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル等の非プロトン性極性溶媒中で、臭化テトラフェニルホスホニウム、臭化ヘキサデシルトリブチルホスホニウム又は18-クラウン-6等の相関移動触媒の存在下又は非存在下に、0°Cから溶媒の還流温度の間で反応することにより、R²がフッ素原子、臭素原子又はヨウ素原子で、R¹がR^{1'}である一般式(I)の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第6の合成法では、一般式(I)中、R³が隣接する(CH₂)_m基に結合しない窒素原子上に、アルカノイル基、アルコキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロメチル基等の保護基を有する飽和含窒素複素環基である化合物を、窒素原子の保護基の種類に応じて、酸又はアルカリを用いた脱保護反応又は金属触媒を用いた接触還元反応等により、一般式(I)中、R³が隣接する(CH₂)_m基に結合しない窒素原子が脱保護された飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

酸又はアルカリを用いた脱保護反応は、適当な酸や塩基を用い、アニソール又はチオアニソール等のカチオンスカベンジャーの存在下又は非存在下に、溶媒中反応することにより行うことができる。用いられる溶媒としては、例えば、酢酸エチル、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒ

ドロフラン又は水、あるいはこれらの混合溶媒が挙げられ、用いられる酸としては、例えば、塩酸、塩化水素酢酸エチル溶液、塩化水素エタノール溶液、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、亜酸、酢酸等が、塩基としては、例えば、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属、マグネシウムやカルシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩又は炭酸水素塩等が挙げられ、反応は0°Cから溶媒の還流温度の間で行うことができる。

接触還元反応は、白金、パラジウム炭素、ラネーニッケル、パールマンズ試薬等の適当な金属触媒を用いて、水、メタノール、エタノール、n-プロパン等のアルコール類、酢酸、又はこれらの混合溶媒中、塩酸等の酸の存在下又は非存在下に、室温から溶媒の還流温度の間で、常圧から200 kg/cm²の圧力で行うことができる。

本発明化合物の第7の合成法では、R²が塩素原子である一般式(I)の化合物と置換基を有してもよいフェノール誘導体を、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等の塩基の存在下、N、N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0°Cから200°Cの間で反応することにより、R²が置換基を有してもよいフェノキシ基である一般式(I)の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第8の合成法では、第7の合成法により得られたR²が置換基を有してもよいフェノキシ基である一般式(I)の化合物を、酢酸アンモニウムと共に、N、N-ジメチルホルムアミド又はトルエン等の溶媒の存在下又は非存在下に、0°Cから200°Cの間で反応することにより、R²がアミノ基である一般式(I)の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第9の合成法では、R²が塩素原子である一般式(I)の化合物を、1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミン誘導体又は置換基を有してもよい環状アミン誘導体と共に、トリエチルアミン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、水、メタノール、エタノール、n-ブロバノール等のアルコール類、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン、N、N

ージメチルホルムアミド、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はトルエン等の溶媒の存在下あるいは非存在下、0°Cから200°Cの間で常圧又は加圧条件下で反応することにより、一般式(I)中、R²が1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基又は置換基を有してもよい環状アミノ基である化合物を得ることができる。

本発明化合物の第10の合成法では、第9の合成法により得られたR²がベンジルアミノ基、ジベンジルアミノ基又はp-メトキシベンジルアミノ基である一般式(I)の化合物を、適当な金属触媒を用い接触還元することにより、又は、R²がp-メトキシベンジルアミノ基である化合物を、酸を用いて脱保護反応することにより、それぞれR²がアミノ基である一般式(I)の化合物を得ることができる。

接触還元反応は、常圧又は加圧条件下、メタノール、エタノール等のアルコール類又は水、あるいはこれらの混合溶媒中、室温から溶媒の還流温度の間で、塩酸、酢酸、ぎ酸等の酸、ぎ酸アンモニウム、シクロヘキセン又はシクロヘキサジエンの存在下又は非存在下に、パラジウム炭素、パールマンズ試薬等の金属触媒を用いて、常圧から200 kg/cm²の圧力で行うことができる。又、酸を用いた脱保護反応は、メタノール、エタノール等のアルコール類、塩化メチレン、1，2-ジクロロエタン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、アニソール又はチオアニソール等のカチオンスカベンジャーの存在下又は非存在下に、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の酸を用い、0°Cから溶媒の還流温度の間で行うことができる。

本発明化合物の第11の合成法では、一般式(I)中、R³がエチレンジオキシ基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物を、塩酸、塩化水素酢酸エチル溶液、塩化水素エタノール溶液、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、ぎ酸、酢酸等の酸を用いて、酢酸エチル、塩化メチレン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、n-

プロパノール、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒又はこれらの含水溶媒の存在下又は非存在下に、0°Cから200°Cの間で反応させることにより、一般式(I)中、R³がオキソ基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

本発明化合物の第12の合成法では、第11の合成法により得られた一般式(I)中、R³がオキソ基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物と、次の一般式(XVIII)



(式中、R⁷は水素原子又はアルキル基を表す。)

で示される化合物を、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、メタノール、エタノール、n-プロパノール等のアルコール類、N、N-ジメチルホルムアミド、1、4-ジオキサン、テトラヒドロフラン又はトルエン等の溶媒中、0°Cから溶媒の還流温度の間で反応することにより、一般式(I)中、R³がヒドロキシイミノ基又はアルコキシイミノ基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

本発明化合物の第13の合成法では、R²が塩素原子である一般式(I)の化合物を、塩酸、酢酸等の酸の存在下又は非存在下に、白金、パラジウム炭素等の金属触媒により、メタノール、エタノール等のアルコール溶媒又はこれらの含水溶媒中、常圧下、室温から溶媒の還流温度の間で接触還元することにより、R²が水素原子である一般式(I)の化合物を得ることができる。

本発明化合物の第14の合成法では、一般式(I)中、R³が隣接する(CH₂)_m基に結合しない窒素原子に保護基を有さない飽和含窒素複素環基である化合物に、適当な試薬を用いて反応させ、前記一般式(I)中、R³が隣接する(CH₂)_m基に結合しない窒素原子に適当な置換基を有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

反応はN、N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、

トルエン、ピリジン、ニトロベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-プロパノール又は水、あるいはこれらの混合溶媒等の溶媒の存在下又は非存在下、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、0°Cから200°Cの間で行うことができる。

適当な試薬としては、例えば、ハロゲン化アルキル、塩化トリフェニルメチル、塩化ベンジル、塩化ベンズヒドリル、堿酸・ホルマリン混合物、塩化アセチル、無水酢酸、トリフルオロ酢酸無水物、塩化ベンゾイル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸エチル、二炭酸ジ tert-ブチル、シアノ酸ナトリウム、アルキルイソシアート、チオシアノ酸ナトリウム、アルキルイソチオシアート、1H-ビラゾール-1-カルボキサミジン、塩化メタンスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル、塩化p-フルオロベンゼンスルホニル、ウレタン、アルキルウレタン、チオウレタン、アルキルチオウレタン等が挙げられる。

本発明化合物の第15の合成法では、一般式(I)中、R³が隣接する(CH₂)_m基に結合しない窒素原子上にアルキル基又はベンジル基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物と、クロロ炭酸アルキル又はクロロ炭酸ベンジルを、塩化メチレン、トルエン等の溶媒の存在下又は非存在下、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に、0°Cから200°Cの間で反応することにより、一般式(I)中、R³が隣接する(CH₂)_m基に結合しない窒素原子上にアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基を置換基として有する飽和含窒素複素環基である化合物を得ることができる。

尚、本発明化合物の製造方法の出発原料や中間体となった一般式(III)～(VIII)で示される化合物は、一部公知化合物であり、例えば、Journal of Medicinal Chemistry, 18巻, 726頁(1975年); 同, 33巻, 1880頁(1990年); 同, 40巻, 1779頁(1997年), 国際特許公開第97/20820号, ヨーロッパ特許公開第223124号(1987年)等に開示されており、それらに記載の方法に従って製造できる。尚、一部新規の化合物については、その製造方法を参考例として記載した。

この様にして製造される前記一般式（I）又は（II）で示される新規な 1H-イミダゾビリジン誘導体、又はその塩を有効成分とする医薬は、通常、カプセル剤、錠剤、細粒剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、ドライシロップ剤等の経口投与製剤、あるいは注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏剤、点耳剤、点鼻剤、外皮用剤、吸入剤等の非経口投与製剤として投与される。これらの製剤は、薬理学的、製剤学的に許容しうる添加物を加え、常法により製造できる。例えば、経口剤及び坐剤にあっては、賦形剤（乳糖、D-マンニトール、トウモロコシデンプン、結晶セルロース等）、崩壊剤（カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、タルク等）、コーティング剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、酸化チタン等）、基剤（ポリエチレングリコール、ハードファット等）等の製剤用成分が、注射剤あるいは点眼、点耳剤等にあっては水性あるいは用時溶解型剤型を構成しうる溶解剤ないし溶解補助剤（注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等）、pH調節剤（無機又は有機の酸あるいは塩基）、等張化剤（食塩、ブドウ糖、グリセリン等）、安定化剤等の製剤成分が、又、眼軟膏剤、外皮用剤にあっては、軟膏剤、クリーム剤、貼付剤として適切な製剤成分（白色ワセリン、マクロゴール、グリセリン、綿布等）が使用される。

本化合物の治療患者への投与量は、患者の症状にもよるが、通常成人の場合、一日量として、経口投与で 0.1 ~ 1000 mg 程度、非経口投与で 0.01 ~ 500 mg 程度を 1 日 1 回又は数回に分けて投与することができる。もっとも、その投与量は治療又は予防の目的、疾患の部位や種類、患者の年齢や症状に応じて、適宜増減することが望ましい。

実施例

以下、本発明を参考例及び実施例によって説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

尚、表中の略語はそれぞれ次の意味を表す。Ph：フェニル，Bn：ベンジル，Boc：tert-ブトキシカルボニル，Ac：アセチル，Ms：メタンスルホニル，Ts：p-トルエンスルホニル，Me：メチル，Et：エチル，n-Bu：n-ブチル。

参考例 1

N-トリフェニルメチル-4-ビペリジンカルボン酸エチル
 室温下、イソニペコチン酸エチル 76.5 g 及びトリエチルアミン 81.5 ml の塩化メチレン 750 ml 溶液に塩化トリフェニルメタン 149 g を 3 回に分けて添加し 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて塩化メチレンで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた褐色液体にジイソプロピルエーテルを加えて析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 184 g の淡黄色結晶を得た。エタノールから再結晶して、融点 147.5 ~ 148.5 °C の無色プリズム状晶を得た。

元素分析値 C₂₇H₂₉NO₂

理論値 C, 81.17 ; H, 7.32 ; N, 3.51

実験値 C, 81.19 ; H, 7.22 ; N, 3.44

参考例 2

N-トリフェニルメチル-4-ビペリジンメタノール

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 10.6 g の無水テトラヒドロフラン 300 ml 懸濁液中に、N-トリフェニルメチル-4-ビペリジンカルボン酸エチル 112 g の無水テトラヒドロフラン 400 ml 溶液を滴下し、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下、テトラヒドロフランと 10% 水酸化ナトリウム水溶液の混液を滴下した。不溶物を濾去し、テトラヒドロフランで洗浄後、合した濾液を濃縮して得られた無色固体をメタノールで洗浄して、84.2 g の無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点 92 ~ 99.5 °C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₅H₂₇NO

理論値 C, 83.99 ; H, 7.61 ; N, 3.92

実験値 C, 83.79 ; H, 7.74 ; N, 3.94

参考例2の方法に従って、参考例3の化合物を得た。

参考例3

N-トリフェニルメチル-4-ピペリジンエタノール

性状 無色液体

NMRスペクトル δ (CDCl₃)ppm : 1.26(1H,brs), 1.36(2H,brs), 1.45-1.58(4H,m), 1.67(2H,d,J=12Hz), 3.05(2H,brs), 3.74(2H,t,J=6Hz), 7.14(3H,t,J=7.5Hz), 7.24(6H,t,J=7.5Hz), 7.46(6H,brs)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹ : 3416

マススペクトル m/z : 371(M⁺)

参考例4

メタンスルホン酸(N-トリフェニルメチル-4-ピペリジル)メチル
氷冷下、N-トリフェニルメチル-4-ピペリジンメタノール84.0g及び
トリエチルアミン36.2mlの無水テトラヒドロフラン420ml溶液に、塩化
メタンスルホニル18.3mlを滴下して、室温で5.5時間攪拌した。反応混合
物に水を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗
浄後脱水し、溶媒を留去して得られた残渣にイソプロパノールとメタノールの混
液を加えて、析出した結晶を濾取後、メタノールで洗浄して90.4gの無色結
晶を得た。塩化メチレンとメタノールの混液から再結晶して、融点129.5~
134°Cの無色プリズム状晶を得た。

元素分析値 C₂₆H₂₉NO₃S

理論値 C, 71.69 ; H, 6.71 ; N, 3.22

実験値 C, 71.68 ; H, 6.47 ; N, 3.19

参考例4の方法に従って、参考例5の化合物を得た。

参考例5

メタンスルホン酸2-(N-トリフェニルメチル-4-ピペリジル)エチル

性状 無色結晶

再結晶溶媒：メタノール-ジエチルエーテル

融点：111.5～114°C

元素分析値 C₂₇H₃₁NO₃S

理論値 C, 72.13 ; H, 6.95 ; N, 3.12

実験値 C, 72.03 ; H, 7.12 ; N, 3.14

参考例6

4-アジドメチル-N-トリフェニルメチルピペリジン

メタンスルホン酸(N-トリフェニルメチル-4-ピペリジル)メチル60.

0 g及びアジ化ナトリウム17.9 gの無水N,N-ジメチルホルムアミド30.0 ml懸濁液を70°Cで17時間攪拌した。反応後不溶物を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた固体を、エタノールとn-ヘキサンで順次洗浄して42.6 gの無色結晶を得た。メタノールとジエチルエーテルの混液から再結晶して、融点103.5～105.5°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₅H₂₆N₄

理論値 C, 78.50 ; H, 6.85 ; N, 14.65

実験値 C, 78.45 ; H, 6.74 ; N, 14.82

参考例7

2-(2-アジドエチル)-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

2-(2-ヒドロキシエチル)-1-ビペリジンカルボン酸 tert-ブチル 4.6.
 7 g 及びトリエチルアミン 3.1.3 ml の無水テトラヒドロフラン 300 ml 溶液に、氷冷下塩化メタンスルホニル 15.8 ml を滴下して、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えてジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して得られた固体を、n-ヘプタンで洗浄して 5.4.4 g の無色結晶を得た。次いで、得られた結晶にアジ化ナトリウム 22.9 g 及び N,N-ジメチルホルムアミド 220 ml を加えて 70°C で 4 時間攪拌した。反応後不溶物を濾去し、濾液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して、4.3.2 g の黄色液体を得た。

NMR スペクトル δ (DMSO-d₆) ppm : 1.20-1.32(1H, m), 1.40(9H, s), 1.48-1.58(5H, m), 1.60-1.68(1H, m), 1.88-1.96(1H, m), 2.71-2.78(1H, m), 3.28(2H, t, J=6.5Hz), 3.80-3.86(1H, m), 4.19-4.25(1H, m)

IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹ : 2104, 1692

参考例 8

4-オキソ-1-ビペリジニアセトニトリル

4-ビペリジノン・一塩酸塩・一水和物 25.0 g, クロロアセトニトリル 1.5 ml 及びジイソプロピルエチルアミン 57.0 ml のテトラヒドロフラン 250 ml 懸濁液を 10 時間還流した。反応後不溶物を濾去し、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルとメタノール (10:1) の混液で抽出した。抽出液を脱水し、溶媒を留去して褐色結晶を得た。酢酸エチルと n-ヘプタンの混液で洗浄して 15.7 g の淡褐色結晶を得た。

NMR スペクトル δ (CDCl₃) ppm : 2.53(4H, t, J=6Hz), 2.91(4H, t, J=6Hz), 3.66(2H, s)

IR スペクトル ν (KBr) cm⁻¹ : 2232, 1714

マススペクトル m/z : 138(M⁺)

参考例8の方法に従って、参考例9の化合物を得た。

参考例9

4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-ピペリジンアセトニトリル

性状 無色針状晶

再結晶溶媒：メタノール

融点：147～148°C

元素分析値 C₁₂H₂₁N₃O₂

理論値 C, 60.23 ; H, 8.84 ; N, 17.56

実験値 C, 60.08 ; H, 8.63 ; N, 17.55

参考例10

N-トリフェニルメチル-4-ピペリジンアセトニトリル

メタンスルホン酸 (N-トリフェニルメチル-4-ピペリジル) メチル 90.

4 g, ヨウ化カリウム 3.50 g 及びシアノ化ナトリウム 20.3 g の無水ジメチルスルホキシド 400 ml 懸濁液を、90°Cで5時間攪拌した。反応混合物に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して黄色液体を得た。メタノールを加えて析出した結晶を濾取し、結晶をメタノールで洗浄して 70.0 g の無色結晶を得た。塩化メチレンとメタノールの混液から再結晶して、融点 138～139°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₆H₂₆N₂

理論値 C, 85.21 ; H, 7.15 ; N, 7.64

実験値 C, 85.35 ; H, 7.26 ; N, 7.62

参考例10の方法に従って、参考例11～13の化合物を得た。

参考例		物性(再結晶溶媒)
11		無色結晶(MeOH-Et ₂ O) mp, 158.5–160.5°C 元素分析值 C ₂₇ H ₂₈ N ₂ 理論値 C, 85.22; H, 7.42; N, 7.36 実験値 C, 85.21; H, 7.52; N, 7.34
12		無色プリズム状晶(iso-Pr ₂ O-n-Heptane) mp, 48–49°C 元素分析値 C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ 理論値 C, 64.26; H, 8.99; N, 12.49 実験値 C, 64.01; H, 9.24; N, 12.35
13		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 89–90°C 元素分析値 C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ 理論値 C, 58.39; H, 8.02; N, 12.38 実験値 C, 58.31; H, 8.01; N, 12.37

参考例 1.4

N-トリフェニルメチル-4-ピペリジン酢酸

N-トリフェニルメチル-4-ピペリジンアセトニトリル 21.2 g, 10% 水酸化ナトリウム水溶液 127 ml 及びエタノール 312 ml 懸濁液を 74 時間還流した。氷冷下、反応混合物に 10% 塩酸を加えて中和し、次いで 10% クエン酸水溶液を加えて pH 4~5 に調整し、析出した結晶を濾取し、水とメタノールで順次洗浄して 23.6 g の無色結晶を得た。メタノールと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点 197~209°C (分解) の無色針状晶を得た。

元素分析値 C₂₆H₂₇NO₂

理論値 C, 81.01 ; H, 7.06 ; N, 3.63

実験値 C, 80.85 ; H, 7.17 ; N, 3.70

参考例 1.5

N-トリフェニルメチル-4-ピペリジン酢酸エチル

N-トリフェニルメチル-4-ピペリジン酢酸 23.6 g, 炭酸カリウム 16.

9 g 及び臭化エチル 5.0 ml の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 230 ml 懸濁液を 90 °C で 5 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水及び酢酸エチルを加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄して 20.6 g の無色結晶を得た。メタノールとテトラヒドロフランの混液から再結晶して、融点 165 ~ 166 °C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₃₁NO₂

理論値 C, 81.32 ; H, 7.56 ; N, 3.39

実験値 C, 81.08 ; H, 7.69 ; N, 3.43

参考例 1 6

4, 4-エレンジオキシ-1-ビペリジンアセトニトリル
4-オキソ-1-ビペリジンアセトニトリル 10.0 g, エチレングリコール 22.6 g 及び無水 p-トルエンスルホン酸 0.62 g のトルエン 100 ml 溶液をディーン・スターク脱水装置を付けて 6 時間還流した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を脱水し、溶媒を留去して淡褐色液体を得た。得られた液体を酢酸エチル-n-ヘプタン (1 : 3) を溶出溶媒としたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製して、12.8 g の無色液体を得た。

NMR スペクトル δ (CDCl₃) ppm : 1.78(4H, t, J=6Hz), 2.69(4H, t, J=6Hz), 3.52(2H, s), 3.96(4H, s)

IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹ : 2230, 1094

マススペクトル m/z : 182(M⁺)

参考例 1 7

4-アミノメチル-N-トリフェニルメチルピペリジン
氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 4.70 g の無水テトラヒドロフラン 250 ml 懸濁液中に、4-アジドメチル-N-トリフェニルメチルピペリジン 4.7.

7 gの無水テトラヒドロフラン250 ml溶液を滴下し、室温で4時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にテトラヒドロフランと10%水酸化ナトリウム水溶液の混液を滴下した。不溶物を濾去後、テトラヒドロフランで洗浄し、合した濾液と洗液を濃縮して48.1 gの無色液体を得た。

NMRスペクトル δ (CDCl₃)ppm : 1.14(1H, brs), 1.36(2H, brs), 1.48(2H, qd, J=5, 2.5Hz), 1.68(2H, d, J=11.5Hz), 2.59(2H, d, J=6Hz), 3.10(2H, brs), 7.14(3H, t, J=7.5Hz), 7.25(6H, t, J=7.5Hz), 7.47(6H, brs)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹ : 3056, 3028

高分解能マススペクトル : C₂₅H₂₈N₂

理論値 m/z : 356.2252

実験値 m/z : 356.2250

参考例18

4-(2-アミノエチル)-N-トリフェニルメチルピペリジン

氷冷下、水素化リチウムアルミニウム21.7 gの無水テトラヒドロフラン300 ml懸濁液中に、濃硫酸28.1 gの無水テトラヒドロフラン100 ml溶液を滴下して30分間攪拌した。次いで氷冷下、N-トリフェニルメチル-4-ピペリジンアセトニトリル70.0 gの無水テトラヒドロフラン300 ml溶液を滴下して、室温で6時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にテトラヒドロフランと10%水酸化ナトリウム水溶液の混液を滴下した。不溶物を濾去後、濾液を濃縮して得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去して71.4 gの無色液体を得た。

NMRスペクトル δ (CDCl₃)ppm : 1.18(1H, brs), 1.35(2H, brs), 1.40(2H, q, J=7.5Hz), 1.48(2H, qd, J=11.5, 3Hz), 1.63(2H, d, J=11.5Hz), 2.67(2H, t, J=7.5Hz), 3.05(2H, brs), 7.14(3H, t, J=7.5Hz), 7.24(6H, t, J=7.5Hz), 7.47(6H, brs)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹ : 3060, 3032

高分解能マススペクトル : C₂₆H₃₀N₂

理論値 m/z : 370.2409

実験値 m/z : 370.2400

参考例 18 の方法に従って、参考例 19 の化合物を得た。

参考例 19

4-(3-アミノプロピル)-N-トリフェニルメチルピペリジン

性状 無色液体

NMRスペクトル δ (DMSO-d₆)ppm : 0.95-1.05(1H, m), 1.19-1.35(6H, m), 1.41(2H, q, J=11.5Hz), 1.62(2H, d, J=11.5Hz), 2.47(2H, t, J=6.5Hz), 2.93(2H, d, J=11.5Hz), 7.15(3H, t, J=7.5Hz), 7.28(6H, t, J=7.5Hz), 7.38(6H, d, J=7.5Hz)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹ : 2972, 2920

参考例 20

2-(2-アミノエチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

2-(2-アジドエチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 43.0 g 及び 5% パラジウム炭素 2.15 g のメタノール 215 ml 懸濁液を、室温で 9 時間接触水素化した。反応後触媒を濾去し、濾液を濃縮して 37.2 g の無色液体を得た。

NMRスペクトル δ (DMSO-d₆)ppm : 1.20-1.30(1H, m), 1.38(9H, s), 1.45-1.58(4H, m), 1.72-1.82(1H, m), 2.34-2.47(2H, m), 2.65-2.76(1H, m), 3.18(2H, t, J=6Hz), 3.78-3.85(1H, m), 4.13-4.20(1H, m)

IRスペクトル ν (liq.)cm⁻¹ : 2976, 2936, 1692

参考例 21

1-(2-アミノエチル)-4,4-エチレンジオキシビペリジン

4,4-エチレンジオキシ-1-ピペリジンアセトニトリル 12.7 g 及び ラ

ネーニッケル 1.3 ml 及び 2% アンモニアメタノール溶液 113 ml の懸濁液を室温、50気圧で20時間接触水素化した。反応後触媒を濾去し、濾液を濃縮して得られた淡緑色液体をアルミナカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル→酢酸エチル：メタノール=10:1）で精製して、10.1 gの無色液体を得た。

NMRスペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 1.58(4H,t,J=6Hz), 2.37(2H,t,J=6.5Hz), 2.42(4H,t,J=6Hz), 2.57(2H,t,J=6.5Hz), 3.84(4H,s)
IRスペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 2956, 2884, 1094

参考例21の方法に従って、参考例22～25の化合物を得た。

参考 例		物性
22		無色液体 NMRスペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm: 1.02–1.12(1H,m), 1.16–1.50(14H,m), 1.53–1.60(1H,m), 1.70–1.77(1H,m), 2.56(2H,t,J=7.5Hz), 2.75–2.83(1H,m), 3.65–3.78(2H,m) IRスペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 2980, 2936, 1692
23		青緑色液体 NMRスペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm: 1.40(9H,s), 1.55–2.00(2H,m), 2.50–2.65(1H,m), 2.75–2.90(1H,m), 2.90–3.50(4H,m), 3.60–3.90(3H,m) IRスペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 1700
24		暗緑色液体 NMRスペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.15(2H,brs), 1.45(9H,s), 1.85–2.00(2H,m), 2.00–2.20(2H,m), 2.30–2.50(2H,m), 2.60–2.95(4H,m), 3.40–3.60(2H,m), 4.46(1H,brs) IRスペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3332, 1692
25		無色液体 NMRスペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm: 1.39(9H,s), 1.58–1.66(1H,m), 1.68–1.90(5H,m), 2.47(2H,t,J=7.5Hz), 3.13–3.22(2H,m), 3.68–3.76(1H,m) IRスペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 2972, 2876, 1696 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -54.3° (c=0.1, DMSO)

参考例 2 6

5, 7-ジクロロ-6-ニトロチエノ [3, 2-b] ピリジン
 4, 5-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-6-ニトロチエノ [3, 2-b] ピリジン-5-オン 24.8 g 及びオキシ塩化リン 87 ml の混合物を、60 °Cで24時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を塩化メチレンとメタノール (10:1) の混液に溶解させ水中に注いだ。不溶物を濾去し、有機溶媒層を分取した。水層を更に塩化メチレンとメタノール (10:1) の混液で抽出した。合した有機溶媒層を脱水し、溶媒を留去して褐色結晶を得た。得られた褐色結晶を酢酸エチル-n-ヘキサン (1:3) を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、10.6 g の淡褐色結晶を得た。n-ヘキサンから再結晶して、融点 96 ~ 97 °Cの淡褐色結晶を得た。

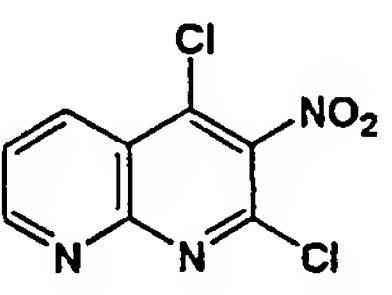
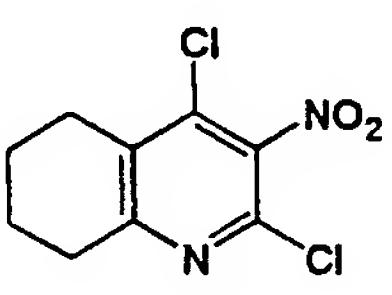
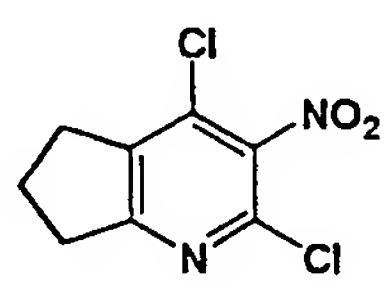
NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm: 7.61(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 8.07(1H, d, $J=5.5\text{Hz}$)

IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1} : 1540, 1368

マススペクトル m/z : 248, 250, 252 (M^+ , 9:6:1)

参考例 2 6 の方法に従って、参考例 2 7 ~ 3 2 の化合物を得た。

参考 例		物性(再結晶溶媒)
27		淡褐色結晶 NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm: 7.87(1H, dd, $J=9, 2.5\text{Hz}$), 8.06(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.24(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)
28		褐色結晶 NMR スペクトル δ ($\text{DMSO}-d_6$) ppm: 2.62(3H, s), 7.78(1H, dd, $J=9, 2\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.05(1H, d, $J=9\text{Hz}$)
29		淡褐色結晶 NMR スペクトル δ (CDCl_3) ppm: 4.01(3H, s), 7.42(1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.55(1H, dd, $J=9, 2.5\text{Hz}$), 7.99(1H, d, $J=9\text{Hz}$)

30		黄色結晶(iso-PrOH) mp, 182–183°C 元素分析値 C ₈ H ₃ Cl ₂ N ₃ O ₂ 理論値 C, 39.37; H, 1.24; N, 17.22 実験値 C, 39.37; H, 1.02; N, 17.25
31		淡褐色板状晶(n-Hexane) mp, 64–64.5°C 元素分析値 C ₉ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 43.75; H, 3.26; N, 11.34 実験値 C, 43.77; H, 3.02; N, 11.44
32		淡黄色板状晶(n-Hexane) mp, 94.5–95.5°C 元素分析値 C ₈ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂ 理論値 C, 41.23; H, 2.59; N, 12.02 実験値 C, 41.12; H, 2.64; N, 12.01

参考例 3 3

2-クロロ-3-ニトロ-4-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル)エチルアミノ]キノリン

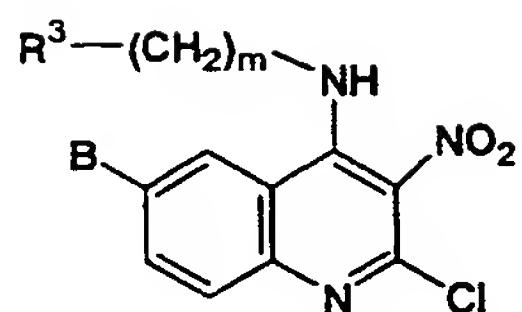
2,4-ジクロロ-3-ニトロキノリン 22.6 g 及びトリエチルアミン 13.0 ml の N, N-ジメチルホルムアミド 60 ml 溶液に、氷冷攪拌下、4-(2-アミノエチル)-N-トリフェニルメチルビペリジン 23.0 g の N, N-ジメチルホルムアミド 40 ml 溶液を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル及び水を加え、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルとジエチルエーテルで順次洗浄して、26.9 g の黄色結晶を得た。N, N-ジメチルホルムアミドと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点 223.5~231°C (分解) の黄色結晶を得た。

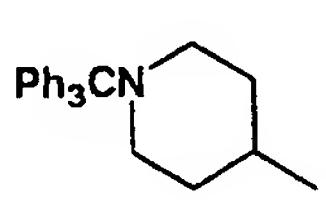
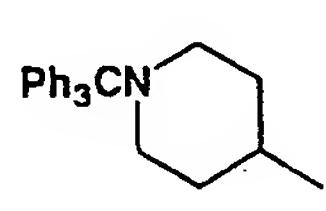
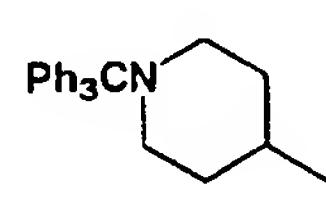
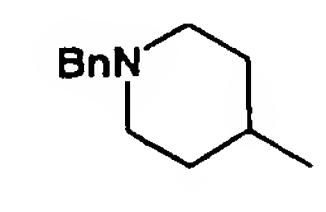
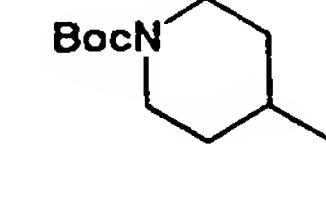
元素分析値 C₃₅H₃₃ClN₄O₂

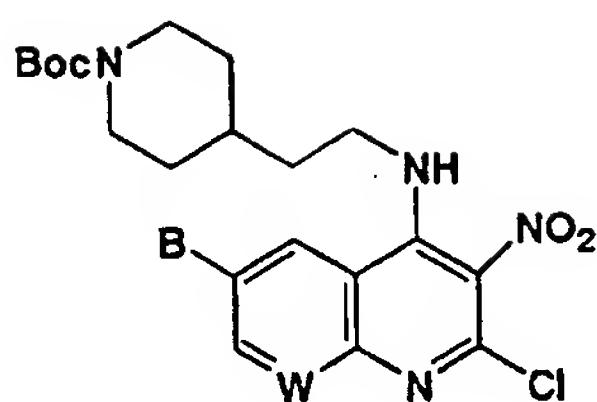
理論値 C, 72.84 ; H, 5.76 ; N, 9.71

実験値 C, 72.64 ; H, 5.80 ; N, 9.82

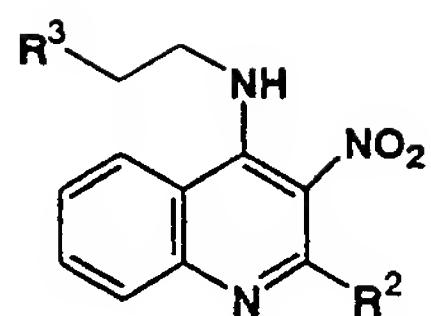
参考例 3 3 の方法に従って、参考例 3 4~6 0 の化合物を得た。



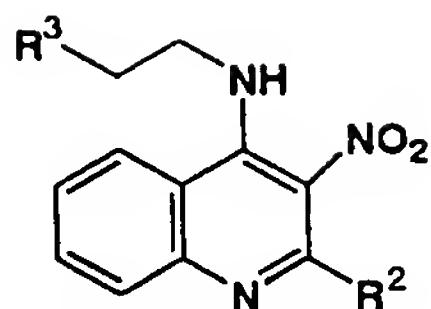
参考例	B	R^3	m	物性(再結晶溶媒)
34	Cl		2	黄色結晶(CH_2Cl_2 -iso- Pr_2O) mp, 196.5-199.5°C(分解) 元素分析值 $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 理論値 C, 68.74; H, 5.27; N, 9.16 実験値 C, 68.47; H, 5.31; N, 9.18
35	H		1	黄色結晶(MeOH-THF) mp, 214.5-225°C(分解) 元素分析值 $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 理論値 C, 72.52; H, 5.55; N, 9.95 実験値 C, 72.54; H, 5.62; N, 9.82
36	H		3	黄色結晶(MeOH-iso- Pr_2O) mp, 176.5-183°C(分解) 元素分析值 $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 理論値 C, 73.14; H, 5.97; N, 9.48 実験値 C, 73.33; H, 6.04; N, 9.36
37	H		2	黄色結晶(MeOH) mp, 128.5-129.5°C 元素分析值 $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2$ 理論値 C, 65.01; H, 5.93; N, 13.19 実験値 C, 64.96; H, 6.03; N, 13.27
38	H		0	黄色結晶(AcOEt) mp, 199-202°C(分解) 元素分析值 $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4$ 理論値 C, 56.09; H, 5.70; N, 13.77 実験値 C, 56.04; H, 5.69; N, 13.77



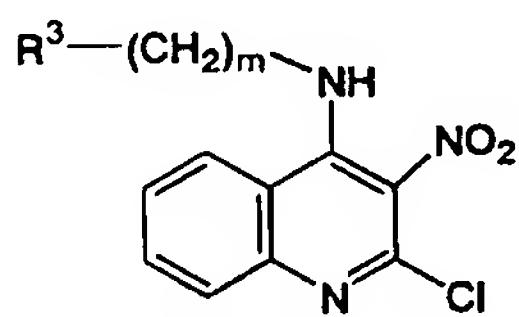
参考 例	B	W	物性(再結晶溶媒)
39	Cl	CH	黄色結晶(MeOH) mp, 189.5–190.5°C 元素分析值 $C_{21}H_{26}Cl_2N_4O_4$ 理論値 C, 53.74; H, 5.58; N, 11.94 実験値 C, 53.61; H, 5.55; N, 11.67
40	Me	CH	黄橙色結晶(MeOH) mp, 185–186°C 元素分析值 $C_{22}H_{29}ClN_4O_4$ 理論値 C, 58.86; H, 6.51; N, 12.48 実験値 C, 58.72; H, 6.60; N, 12.39
41	MeO	CH	黄橙色結晶(MeOH) mp, 183.5–184.5°C 元素分析值 $C_{22}H_{29}ClN_4O_5$ 理論値 C, 56.83; H, 6.29; N, 12.05 実験値 C, 56.90; H, 6.34; N, 12.05
42	H	N	黄色結晶(AcOEt-Et ₂ O) mp, 157.5–161°C 元素分析值 $C_{20}H_{26}ClN_5O_4$ 理論値 C, 55.11; H, 6.01; N, 16.07 実験値 C, 55.18; H, 6.10; N, 15.86



参考例	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
43	Cl		黄色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp,133-134°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₇ CIN ₄ O ₄ 理論値 C, 57.99; H, 6.26; N, 12.88 実験値 C, 57.99; H, 6.34; N, 12.85
44	Me		黄色結晶(EtOH) mp,138-138.5°C 元素分析值 C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₄ 理論値 C, 63.75; H, 7.30; N, 13.52 実験値 C, 63.70; H, 7.49; N, 13.44
45	Cl		黄色針状晶(AcOEt-n-Heptane) mp,148.5-149°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₇ CIN ₄ O ₄ 理論値 C, 57.99; H, 6.26; N, 12.88 実験値 C, 58.04; H, 6.27; N, 12.87
46	Cl		黄色結晶(iso-Pr ₂ O) mp,121-122.5°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₇ CIN ₄ O ₄ 理論値 C, 57.99; H, 6.26; N, 12.88 実験値 C, 58.04; H, 6.32; N, 12.82
47	Cl		黄色プリズム状晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp,155-157°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₆ CIN ₅ O ₄ 理論値 C, 55.11; H, 6.01; N, 16.07 実験値 C, 54.92; H, 5.89; N, 16.00



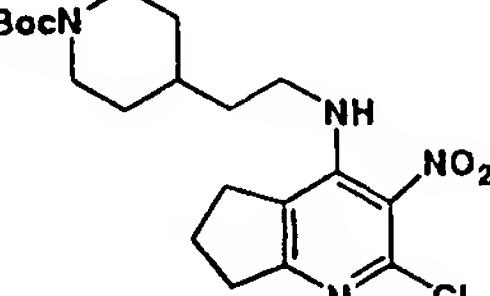
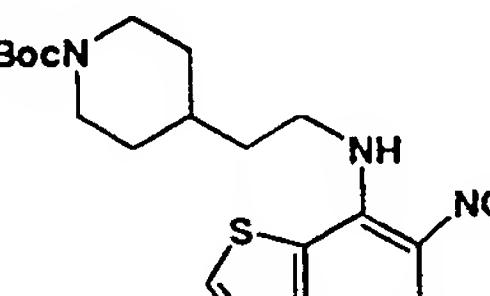
参考例	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
48	Cl		黄色結晶(MeOH) mp, 176.5–177.5°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₅ CIN ₄ O ₅ 理論値 C, 54.98; H, 5.77; N, 12.82 実験値 C, 54.85; H, 5.76; N, 12.86
49	Cl		黄色針状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 150–150.5°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₈ CIN ₅ O ₄ 理論値 C, 56.06; H, 6.27; N, 15.57 実験値 C, 55.92; H, 6.19; N, 15.59
50	Me		黄色結晶(AcOEt) mp, 151–151.5°C 元素分析值 C ₂₂ H ₃₁ N ₅ O ₄ 理論値 C, 61.52; H, 7.27; N, 16.31 実験値 C, 61.33; H, 7.14; N, 16.29
51	Cl		黄色微針状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 119.5–123°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₁ CIN ₄ O ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 54.41; H, 5.45; N, 14.10 実験値 C, 54.60; H, 5.45; N, 14.19



参考例	R ³	m	物性(再結晶溶媒)
52		2	黄色プリズム状晶 (AcOEt-n-Heptane) mp, 121–123°C 元素分析值 C ₁₆ H ₁₉ CIN ₄ O ₃ 理論値 C, 54.78; H, 5.46; N, 15.97 実験値 C, 54.70; H, 5.51; N, 15.93

53		2	黄色結晶(MeOH) mp, 123–124°C 元素分析值 C ₁₅ H ₁₇ CIN ₄ O ₃ 理論値 C, 53.50; H, 5.09; N, 16.64 実験値 C, 53.44; H, 4.94; N, 16.60
54		3	黃褐色結晶(MeOH) mp, 163–164°C 元素分析值 C ₁₆ H ₁₉ CIN ₄ O ₃ 理論値 C, 54.78; H, 5.46; N, 15.97 実験値 C, 54.79; H, 5.36; N, 15.95
55		2	黃褐色結晶(MeOH) mp, 145–146°C 元素分析值 C ₁₆ H ₁₉ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 57.40; H, 5.72; N, 16.73 実験値 C, 57.23; H, 5.75; N, 16.74
56		2	黄色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 102.5–103°C 元素分析值 C ₁₅ H ₁₇ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 56.16; H, 5.34; N, 17.47 実験値 C, 56.14; H, 5.37; N, 17.41

参考例		物性(再結晶溶媒)
57		黄色プリズム状晶 (iso-Pr ₂ O-n-Heptane) mp, 96–98°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₅ CIN ₄ O ₄ 理論値 C, 57.07; H, 5.99; N, 13.31 実験値 C, 57.04; H, 5.92; N, 13.26 比旋光度 [α] _D ²⁰ : -97.3° (c=0.1, DMSO)
58		淡黄色結晶(MeOH) mp, 135–135.5°C 元素分析值 C ₂₁ H ₃₁ CIN ₄ O ₄ 理論値 C, 57.46; H, 7.12; N, 12.76 実験値 C, 57.33; H, 7.15; N, 12.74

59		<p>赤色液体 NMR スペクトル δ (DMSO-d₆) ppm: 0.98(2H, q, J=12.5Hz), 1.20–1.30(1H, m), 1.41(9H, s), 1.59(2H, d, J=12.5Hz), 2.04(2H, quin, J=8Hz), 2.60–2.72(4H, m), 2.79(2H, t, J=8Hz), 2.93(2H, t, J=8Hz), 3.21(2H, q, J=6.5Hz), 3.89(2H, d, J=12.5Hz), 6.52(1H, t, J=6.5Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 1688, 1526, 1366</p>
60		<p>橙色結晶(iso-PrOH) mp, 148.5–150°C 元素分析値 C₁₉H₂₅ClN₄O₄S 理論値 C, 51.75; H, 5.71; N, 12.71 実験値 C, 51.64; H, 5.80; N, 12.69</p>

参考例 6 1

3-アミノ-2-クロロ-4-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ピベリジル)エチルアミノ]キノリン

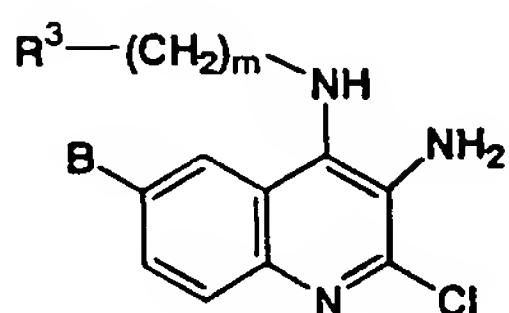
塩化ニッケル・六水和物 6.56 g 及びメタノール 22.3 ml のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液中に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 2.09 g を添加した後、2-クロロ-3-ニトロ-4-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ピベリジル)エチルアミノ]キノリン 31.9 g のテトラヒドロフラン 300 ml 懸濁液を加えた。続いて、水素化ホウ素ナトリウム 8.35 g を4回に分けて添加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 50 ml を加え、不溶物を濾去し、濾液を濃縮した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた淡緑色液体を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混液から固化させ、イソプロパノールとジイソプロピルエーテルで順次洗浄して 20.1 g の淡緑色結晶を得た。イソプロパノールから再結晶し、融点 116~121°C の淡緑色結晶を得た。

元素分析値 C₃₅H₃₅C1N₄

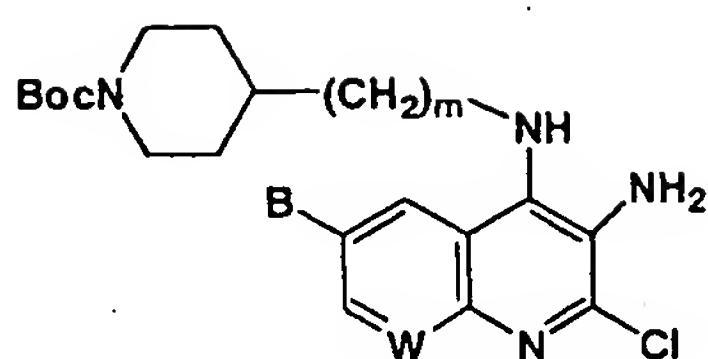
理論値 C, 76.83 ; H, 6.45 ; N, 10.24

実験値 C, 76.74 ; H, 6.54 ; N, 10.17

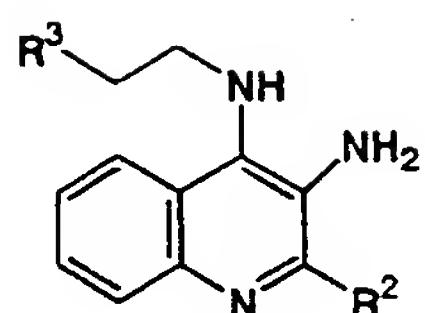
参考例 6 1 の方法に従って、参考例 6 2 ~ 8 8 の化合物を得た。



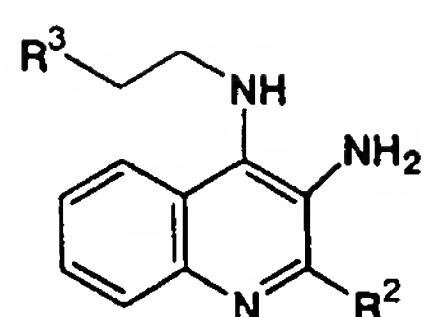
参考 例	B	R ³	m	物性(再結晶溶媒)
62	Cl		2	無色結晶(EtOH) mp, 197~198.5°C 元素分析值 C ₃₅ H ₃₄ Cl ₂ N ₄ 理論値 C, 72.28; H, 5.89; N, 9.63 実験値 C, 72.45; H, 6.17; N, 9.34
63	H		1	褐色液体 NMR スペクトル δ (DMSO-d ₆)ppm: 1.20~1.45(3H,m), 1.49(2H,q,J=11.5Hz), 1.72(2H,d,J=11.5Hz), 3.18(2H,t,J=7Hz), 4.89(2H,s), 5.09(1H,t,J=7Hz), 7.14(3H,t,J=7.5Hz), 7.27(6H,t,J=7.5Hz), 7.35~7.45(8H,m), 7.66(1H,d,J=8Hz), 7.99(1H,d,J=8Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3356, 3056
64	H		3	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 149~158°C 元素分析值 C ₃₆ H ₃₇ CIN ₄ 理論値 C, 77.05; H, 6.65; N, 9.98 実験値 C, 76.93; H, 6.81; N, 9.97
65	H		2	褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.20~1.50(3H,m), 1.60(2H,q,J=7.5Hz), 1.66(2H,d,J=11Hz), 1.94(2H,t,J=11Hz), 2.88(2H,d,J=11Hz), 3.27(2H,q,J=7.5Hz), 3.49(2H,s), 3.79(1H,t,J=7.5Hz), 4.06(2H,brs), 7.20~7.35(5H,m), 7.45(1H,td,J=8,1.5Hz), 7.49(1H,td,J=8,1.5Hz), 7.74(1H,dd,J=8,1.5Hz), 7.89(1H,dd,J=8,1.5Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3360 マススペクトル m/z: 394, 396(M ⁺ , 3:1)



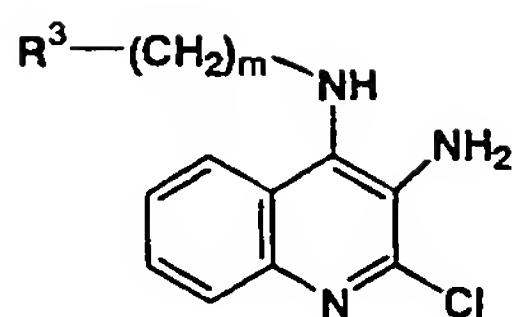
参考 例	B	W	m	物性(再結晶溶媒)
66	H	CH	0	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 167-167.5°C 元素分析值 C ₁₉ H ₂₅ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 60.55; H, 6.69; N, 14.87 実験値 C, 60.47; H, 6.83; N, 14.81
67	Cl	CH	2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 154-155.5°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ 理論値 C, 57.40; H, 6.42; N, 12.75 実験値 C, 57.31; H, 6.37; N, 12.69
68	Me	CH	2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 129-129.5°C 元素分析值 C ₂₂ H ₃₁ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 63.07; H, 7.46; N, 13.37 実験値 C, 63.02; H, 7.56; N, 13.33
69	MeO	CH	2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 140.5-141°C 元素分析值 C ₂₂ H ₃₁ CIN ₄ O ₃ 理論値 C, 60.75; H, 7.18; N, 12.88 実験値 C, 60.61; H, 7.17; N, 12.81
70	H	N	2	褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.14(2H, qd, J=1.2.3Hz), 1.40-1.48(11H, m), 1.50-1.70(5H, m), 2.67(2H, t, J=12Hz), 3.40(2H, t, J=7.5Hz), 4.07(3H, brs), 7.39(1H, dd, J=8.5, 4.5Hz), 8.29(1H, dd, J=8.5, 2Hz), 8.91(1H, dd, J=4.5, 2Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3344, 2928, 1694 マススペクトル m/z: 405, 407(M ⁺ , 3:1)



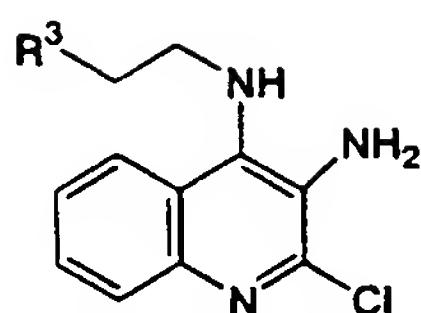
参考 例	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
71	Cl		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 115.5-116°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 62.29; H, 7.22; N, 13.84 実験値 C, 61.99; H, 7.28; N, 13.73
72	Me		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 132.5-134.5°C 元素分析值 C ₂₂ H ₃₂ N ₄ O ₂ 理論値 C, 68.72; H, 8.39; N, 14.57 実験値 C, 68.65; H, 8.65; N, 14.48
73	Cl		無色プリズム状晶 (iso-Pr ₂ O-n-Heptane) mp, 108-110°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 62.29; H, 7.22; N, 13.84 実験値 C, 62.18; H, 7.42; N, 13.81
74	Cl		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 104-106°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₉ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 62.29; H, 7.22; N, 13.84 実験値 C, 62.11; H, 7.35; N, 13.79
75	Cl		無色プリズム状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 128-128.5°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ 理論値 C, 59.18; H, 6.95; N, 17.25 実験値 C, 59.16; H, 6.84; N, 17.15



参考例	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
76	Cl		緑色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.47(9H,s), 1.78(2H,q,J=6Hz), 2.69(1H,brs), 2.99(1H,brs), 3.30–3.40(1H,m), 3.50–3.55(1H,m), 3.55–3.70(2H,m), 3.75–4.05(3H,m), 4.27(2H,brs), 7.40–7.50(2H,m), 7.80(1H,d,J=7.5Hz), 7.90(1H,d,J=7.5Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3356, 1696 マススペクトル m/z: 406, 408(M ⁺ , 3:1)
77	Cl		褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.40–1.55(2H,m), 1.46(9H,s), 2.00–2.05(2H,m), 2.15–2.25(2H,m), 2.45(2H,t,J=5.5Hz), 2.80–2.90(2H,m), 3.35(2H,t,J=5.5Hz), 3.53(1H,brs), 4.34(1H,brs), 4.49(1H,brs), 7.40–7.50(2H,m), 7.85–7.90(2H,m) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3356, 1694 マススペクトル m/z: 419, 421(M ⁺ , 3:1)
78	Me		緑色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.40–1.60(2H,m), 1.46(9H,s), 2.00–2.10(2H,m), 2.10–2.25(2H,m), 2.46(2H,t,J=5.5Hz), 2.64(3H,s), 2.85–2.90(2H,m), 3.25(2H,t,J=5.5Hz), 3.54(1H,brs), 4.13(2H,brs), 4.49(1H,brs), 7.39(1H,t,J=8.5Hz), 7.44(1H,t,J=8.5Hz), 7.89(1H,d,J=8.5Hz), 7.91(1H,d,J=8.5Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3352, 1704 マススペクトル m/z: 399(M ⁺)



参考 例	R^3	m	物性(再結晶溶媒)
79		2	無色板状晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 104-105°C 元素分析值 C ₂₀ H ₂₇ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 61.45; H, 6.96; N, 14.33 実験値 C, 61.49; H, 6.81; N, 14.35 比旋光度 [α] _D ²⁰ : -20.9° (c=0.1, DMSO)
80		2	無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 96.5-99°C 元素分析值 C ₁₈ H ₂₃ ClN ₄ O ₂ 理論値 C, 59.58; H, 6.39; N, 15.44 実験値 C, 59.30; H, 6.67; N, 15.30
81		2	無色結晶(AcOEt) mp, 126-128°C 元素分析值 C ₁₆ H ₂₁ ClN ₄ O 理論値 C, 59.90; H, 6.60; N, 17.46 実験値 C, 59.71; H, 6.87; N, 17.32
82		2	黃褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 2.49(2H,t,J=5Hz), 2.50-2.60(4H,m), 3.30-3.40(2H,m), 3.75-3.85(4H,m), 4.39(1H,brs), 4.50(2H,brs), 7.44(1H,td,J=8.5,1Hz), 7.48(1H,td,J=8.5,1Hz), 7.89(1H,dd,J=8.5,1Hz), 7.91(1H,dd,J=8.5,1Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3348
83		3	黃褐色液体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.89(2H,quin,J=6Hz), 2.45-2.60(4H,m), 2.63(2H,t,J=6Hz), 3.30(2H,t,J=6Hz), 3.78(4H,t,J=4.5Hz), 4.50(3H,brs), 7.44(1H,td,J=7.5,1Hz), 7.47(1H,td,J=7.5,1Hz), 7.83(1H,dd,J=7.5,1Hz), 7.90(1H,dd,J=7.5,1Hz) IR スペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 3344 マススペクトル m/z: 320,322(M ⁺ , 3:1)



参考 例	R ³	物性
84		<p>綠褐色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (CDCl₃)ppm: 1.45–1.60(2H,m), 1.60–1.70(4H,m), 2.35–2.60(4H,m), 2.39(2H,t,J=5Hz), 3.37(2H,t,J=5Hz), 4.31(1H,brs), 4.67(2H,brs), 7.44(1H,td,J=7,1Hz), 7.47(1H,td,J=7,1Hz), 7.87(1H,dd,J=7,1Hz), 7.94(1H,dd,J=7,1Hz)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 3432, 3340</p> <p>マススペクトル m/z: 304, 306(M⁺, 3:1)</p>
85		<p>暗褐色液体</p> <p>NMR スペクトル δ (CDCl₃)ppm: 1.80–1.90(4H,m), 2.57(2H,t,J=5.5Hz), 2.60–2.70(4H,m), 3.40(2H,t,J=5.5Hz), 4.27(3H,brs), 7.43(1H,td,J=7.5,2Hz), 7.46(1H,td,J=7.5,2Hz), 7.87(1H,dd,J=7.5,2Hz), 7.93(1H,dd,J=7.5,2Hz)</p> <p>IR スペクトル ν (liq.) cm⁻¹: 3436, 3348</p> <p>マススペクトル m/z: 290, 292(M⁺, 3:1)</p>

参考 例		物性(再結晶溶媒)
86		<p>無色結晶(iso-Pr₂O)</p> <p>mp, 130.5–131.5°C</p> <p>元素分析値 C₂₁H₃₃ClN₄O₂</p> <p>理論値 C, 61.67; H, 8.13; N, 13.70</p> <p>実験値 C, 61.52; H, 8.29; N, 13.65</p>
87		<p>無色結晶(CICH₂CH₂Cl-isopropyl ether)</p> <p>mp, 141.5–142.5°C</p> <p>元素分析値 C₂₀H₃₁ClN₄O₂</p> <p>理論値 C, 60.82; H, 7.91; N, 14.19</p> <p>実験値 C, 60.63; H, 7.60; N, 14.03</p>

88	<p>The structure shows a thiophene ring substituted at the 3-position with an amino group (-NH₂) and at the 4-position with a 4-(N,N-diisopropylamino)butyl group.</p>	<p>灰色結晶(AcOEt) mp, 168–169°C 元素分析値 C₁₉H₂₇CIN₄O₂S 理論値 C, 55.53; H, 6.62; N, 13.63 実験値 C, 55.54; H, 6.87; N, 13.63</p>
----	---	--

実施例 1

4-クロロ-1-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

3-アミノ-2-クロロ-4-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル)エチルアミノ]キノリン 19.9 g, オルトき酸エチル 24.1 ml 及び p-トルエンスルホン酸・一水和物 0.68 g のトルエン 200 ml 溶液を 6 時間還流した。放冷後析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 16.4 g の無色結晶を得た。メタノールとテトラヒドロフランの混液から再結晶して、融点 229~234.5°C (分解) の無色結晶を得た。

元素分析値 C₃₆H₃₃C1N₄

理論値 C, 77.61 ; H, 5.97 ; N, 10.06

実験値 C, 77.50 ; H, 5.98 ; N, 9.95

実施例 2

4-クロロ-2-トリフルオロメチル-1-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン

3-アミノ-2-クロロ-4-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル)エチルアミノ]キノリン 2.50 g 及びトリエチルアミン 0.76 ml の無水テトラヒドロフラン 60 ml 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物 0.63 ml の無水テトラヒドロフラン 40 ml 溶液を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物から溶媒を留去し、残渣に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を

留去した。得られた淡黄色固体3.03g及びp-トルエンスルホン酸・一水和物0.30gのトルエン100ml溶液を20時間還流した。反応後溶媒を留去し、残渣にメタノール及びアセトンを加えて析出した結晶を濾取し、1.79gの無色結晶を得た。

NMRスペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 1.35-1.55(3H,m), 1.59(2H,q,J=11Hz), 1.77(2H,d,J=11Hz), 1.80-1.90(2H,m), 2.98(2H,brs), 4.75(2H,t,J=8.5Hz), 7.17(3H,t,J=8Hz), 7.30(6H,t,J=8Hz), 7.41(6H,brs), 7.84(1H,td,J=7.5,2Hz), 7.87(1H,td,J=7.5,2Hz), 8.16(1H,dd,J=7.5,2Hz), 8.34(1H,dd,J=7.5,2Hz)

実施例3

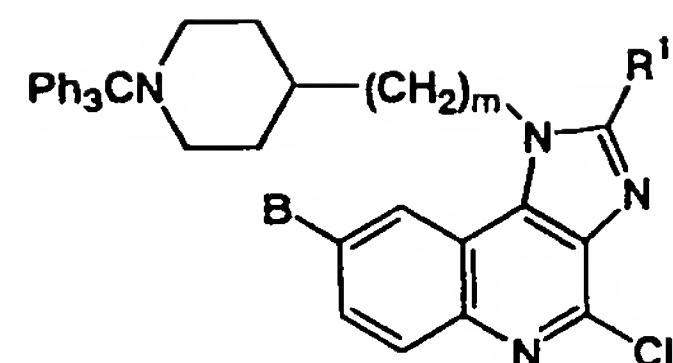
4-[2-(4-メチル-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビペリジンカルボン酸tert-ブチル
 4-[2-[(3-アミノ-2-メチルキノリン-4-イル)アミノ]エチル]-1-ビペリジンカルボン酸tert-ブチル0.65g, ベンズアルデヒド0.29g及び2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン0.08gのテトラヒドロフラン5ml溶液を室温で3日間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して赤褐色液体を得た。得られた液体を、酢酸エチル-n-ヘプタン(1:1)を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して0.55gの無色固体を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点146~146.5°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₉H₃₄N₄O₂

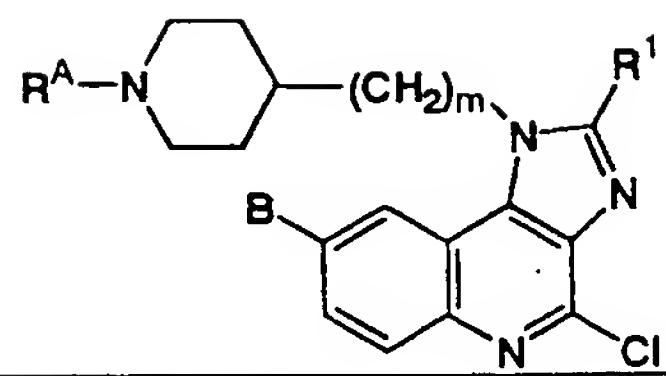
理論値 C, 74.01 ; H, 7.28 ; N, 11.91

実験値 C, 73.95 ; H, 7.54 ; N, 11.84

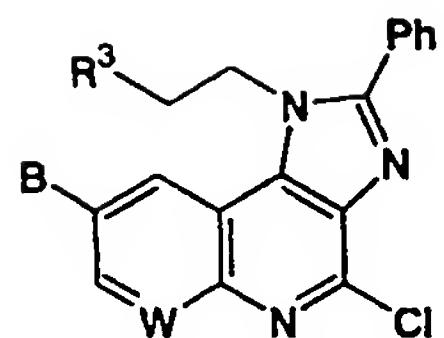
実施例1~3の方法に従って、実施例4~72の化合物を得た。



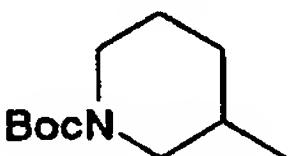
実施例	R ¹	B	m	物性(再結晶溶媒)
4	H	H	1	無色結晶(MeOH) mp, 232–239°C (分解) 元素分析值 C ₃₅ H ₃₁ ClN ₄ 理論値 C, 77.40; H, 5.75; N, 10.32 実験値 C, 77.35; H, 5.79; N, 10.19
5	Ph	H	1	淡黄色結晶(AcOEt) mp, 165–168°C (分解) 元素分析值 C ₄₁ H ₃₅ ClN ₄ 理論値 C, 79.53; H, 5.70; N, 9.05 実験値 C, 79.29; H, 5.74; N, 9.05
6	H	Cl	2	無色結晶(MeOH) mp, 266–268°C (分解) 元素分析值 C ₃₆ H ₃₂ Cl ₂ N ₄ 理論値 C, 73.09; H, 5.45; N, 9.47 実験値 C, 73.15; H, 5.54; N, 9.41
7	Ph	H	2	淡黄色結晶(CH ₂ Cl ₂ –EtOH) mp, 246.5–249°C 元素分析值 C ₄₂ H ₃₇ ClN ₄ 理論値 C, 79.66; H, 5.89; N, 8.85 実験値 C, 79.55; H, 6.12; N, 8.71
8	Ph	H	3	無色結晶(AcOEt) mp, 227.5–231°C (分解) 元素分析值 C ₄₃ H ₃₉ ClN ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 79.24; H, 6.11; N, 8.60 実験値 C, 79.26; H, 6.09; N, 8.55

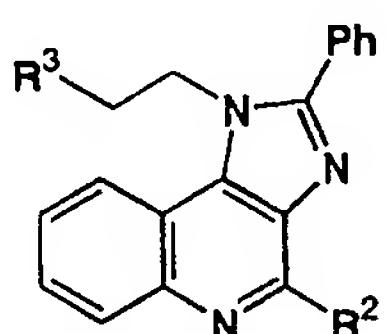


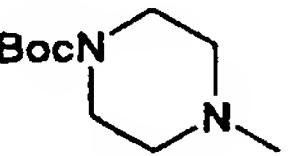
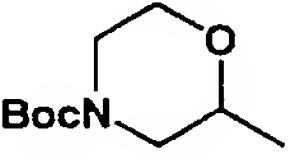
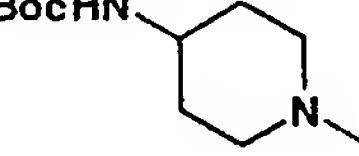
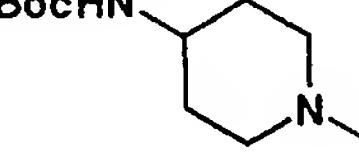
実施例	R¹	B	R²	m	物性(再結晶溶媒)
9	H	H	Bn	2	無色結晶(AcOEt) mp, 124.5–125°C 元素分析值 C₂₄H₂₅ClN₄ 理論値 C, 71.19; H, 6.22; N, 13.84 実験値 C, 71.22; H, 5.97; N, 13.79
10	Ph	H	Boc	0	無色結晶(AcOEt-MeOH) mp, 250–255°C(分解) 元素分析值 C₂₆H₂₇ClN₄O₂ 理論値 C, 67.45; H, 5.88; N, 12.10 実験値 C, 67.42; H, 5.88; N, 12.02
11	H	H	Boc	2	無色結晶(AcOEt) mp, 188–189°C 元素分析值 C₂₂H₂₇ClN₄O₂ 理論値 C, 63.68; H, 6.56; N, 13.50 実験値 C, 63.45; H, 6.60; N, 13.40
12	Ph	Cl	Boc	2	無色結晶(AcOEt) mp, 192–193°C 元素分析值 C₂₈H₃₀Cl₂N₄O₂ 理論値 C, 64.00; H, 5.75; N, 10.66 実験値 C, 64.04; H, 5.59; N, 10.61
13	Ph	Me	Boc	2	無色結晶(AcOEt) mp, 182.5–183.5°C 元素分析值 C₂₉H₃₃ClN₄O₂ 理論値 C, 68.97; H, 6.59; N, 11.09 実験値 C, 68.91; H, 6.41; N, 11.06

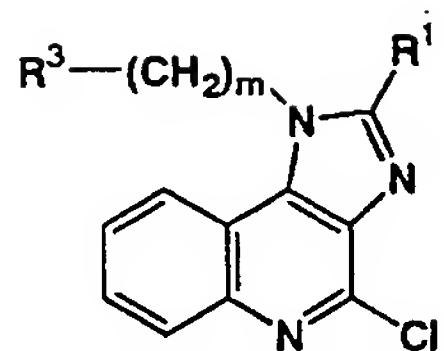


実施例	B	R ³	W	物性(再結晶溶媒)
14	MeO		CH	無色結晶(AcOEt) mp, 188.5–189.5°C 元素分析值 C ₂₉ H ₃₃ CIN ₄ O ₃ 理論値 C, 66.85; H, 6.38; N, 10.75 実験値 C, 66.70; H, 6.42; N, 10.70
15	H		N	無色結晶(MeOH) mp, 225.5–227.5°C(分解) 元素分析值 C ₂₇ H ₃₀ CIN ₅ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.85; H, 6.21; N, 14.21
16	H		CH	無色結晶(AcOEt-n-Heptane) mp, 159–161°C 元素分析值 C ₂₈ H ₃₁ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.49; H, 6.36; N, 11.41 実験値 C, 68.36; H, 6.27; N, 11.37
17	H		CH	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 154.5–156°C 元素分析值 C ₂₈ H ₃₁ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.49; H, 6.36; N, 11.41 実験値 C, 68.59; H, 6.15; N, 11.38

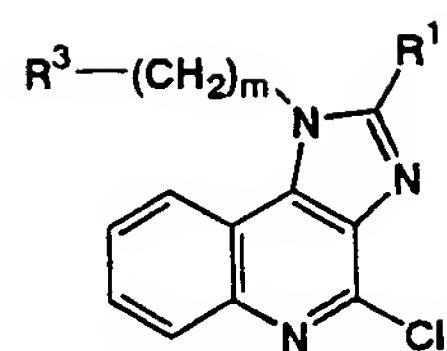
18	H		CH	無色結晶(AcOEt) mp, 166.5–167.5°C 元素分析值 C ₂₈ H ₃₁ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.49; H, 6.36; N, 11.41 実験値 C, 68.50; H, 6.43; N, 11.32
----	---	---	----	---



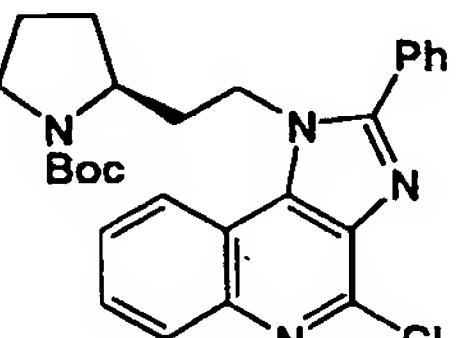
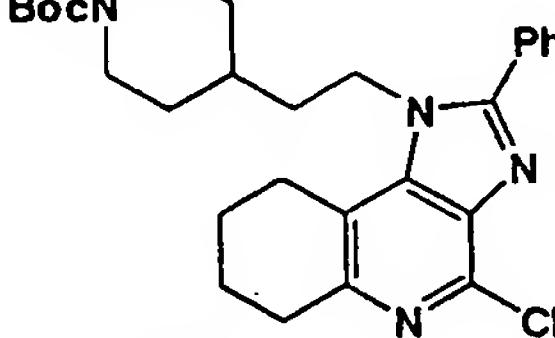
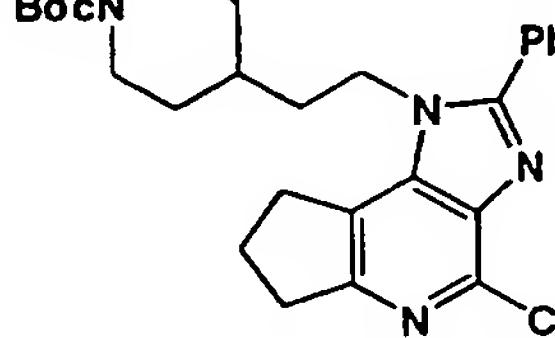
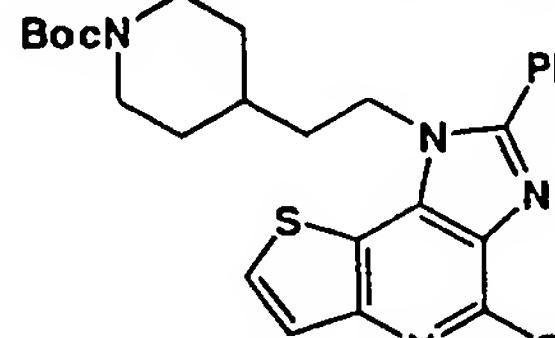
実施例	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
19	Cl		無色微針状晶(AcOEt) mp, 186.5–187.5°C 元素分析值 C ₂₇ H ₃₀ CIN ₅ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.97; H, 6.31; N, 14.18
20	Cl		無色結晶(MeOH) mp, 195.5–196.5°C 元素分析值 C ₂₇ H ₂₉ CIN ₄ O ₃ 理論値 C, 65.78; H, 5.93; N, 11.36 実験値 C, 65.73; H, 5.86; N, 11.38
21	Cl		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 191.5–192°C 元素分析值 C ₂₈ H ₃₂ CIN ₅ O ₂ 理論値 C, 66.46; H, 6.37; N, 13.84 実験値 C, 66.42; H, 6.33; N, 13.69
22	Me		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 164.5–165°C 元素分析值 C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₂ 理論値 C, 71.72; H, 7.26; N, 14.42 実験値 C, 71.40; H, 7.24; N, 14.28

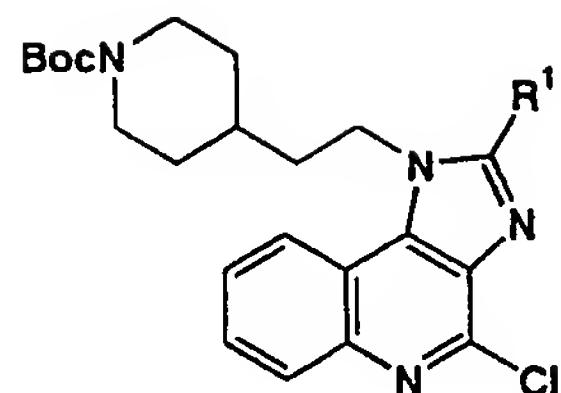


実施例	R ¹	R ³	m	物性(再結晶溶媒)
23	Ph		2	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 185-188°C 元素分析値 C ₂₅ H ₂₅ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 66.88; H, 5.61; N, 12.48 実験値 C, 66.59; H, 5.63; N, 12.45
24	Ph		2	無色結晶(iso-PrOH) mp, 164-170°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ CIN ₄ O 理論値 C, 67.89; H, 5.70; N, 13.77 実験値 C, 67.62; H, 5.71; N, 13.63
25	Ph		2	淡黃褐色結晶(AcOEt) mp, 182-183°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₁ CIN ₄ O·1/4H ₂ O 理論値 C, 66.49; H, 5.45; N, 14.10 実験値 C, 66.26; H, 5.50; N, 14.03
26	H		3	淡褐色結晶(AcOEt) mp, 130.5-131.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₁₉ CIN ₄ O 理論値 C, 61.72; H, 5.79; N, 16.94 実験値 C, 61.72; H, 5.76; N, 16.90
27	Ph		3	淡褐色結晶(MeOH) mp, 183.5-184.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ CIN ₄ O 理論値 C, 67.89; H, 5.70; N, 13.77 実験値 C, 67.91; H, 5.66; N, 13.80

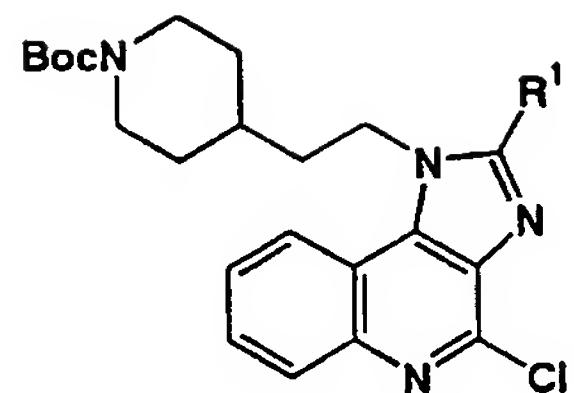


実施例	R¹	R³	m	物性(再結晶溶媒)
28	H		2	淡褐色結晶(iso-Pr₂O) mp, 105–105.5°C 元素分析値 C₁₇H₁₉ClN₄ 理論値 C, 64.86; H, 6.08; N, 17.80 実験値 C, 64.83; H, 6.11; N, 17.72
29	Ph		2	淡褐色結晶(MeOH) mp, 226–227°C 元素分析値 C₂₃H₂₃ClN₄ 理論値 C, 70.67; H, 5.93; N, 14.33 実験値 C, 70.44; H, 5.96; N, 14.29
30	H		2	褐色結晶 NMR スペクトル δ(CDCl₃)ppm: 1.80–1.90(4H,m), 2.58–2.76(4H,m), 3.14–3.22(2H,m), 4.78–4.91(2H,m), 7.68(1H,t,J=6.5Hz), 7.72(1H,t,J=6.5Hz), 8.13(1H,s), 8.22(2H,d,J=6.5Hz) マススペクトル m/z:300,302(M⁺,3:1)
31	Ph		2	淡褐色結晶(MeOH) mp, 191–192°C 元素分析値 C₂₂H₂₁ClN₄ 理論値 C, 70.11; H, 5.62; N, 14.87 実験値 C, 70.00; H, 5.65; N, 14.86

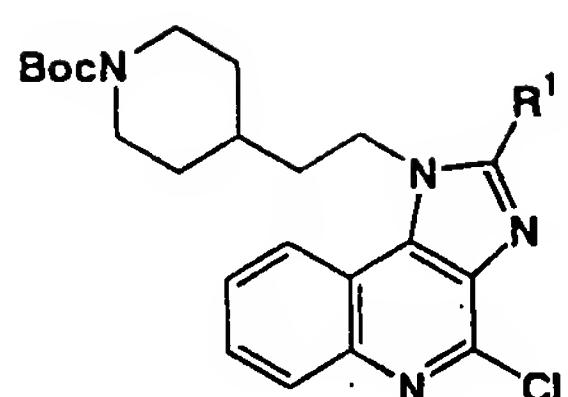
実施例		物性(再結晶溶媒)
32		<p>無色無晶形固体 NMRスペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 0.9 9(3H,brs), 1.32(3H,brs), 1.68(2H,brs), 2. 13(1H,brs), 2.49(9H,s), 4.62–4.72(2H,m)), 7.60–7.67(3H,m), 7.74–7.82(4H,m), 8. 13(1H,dd,J=8,1.5Hz), 8.42(1H,d,J=8Hz) IRスペクトル ν (KBr)cm⁻¹: 1690 マススペクトル m/z: 476, 478(M⁺, 3:1) 比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -60.2° (c=0.1, DMSO)</p>
33		<p>無色結晶(AcOEt) mp, 215–218°C(分解) 元素分析値 C₂₈H₃₅ClN₄O₂ 理論値 C, 67.93; H, 7.13; N, 11.32 実験値 C, 67.70; H, 7.17; N, 11.23</p>
34		<p>無色結晶(MeOH-iso-PrOH) mp, 185–188°C 元素分析値 C₂₇H₃₃ClN₄O₂ 理論値 C, 67.42; H, 6.91; N, 11.65 実験値 C, 67.31; H, 6.66; N, 11.57</p>
35		<p>褐色結晶(AcOEt) mp, 199–200°C 元素分析値 C₂₆H₂₉ClN₄O₂S 理論値 C, 62.83; H, 5.88; N, 11.27 実験値 C, 62.74; H, 5.83; N, 11.16</p>



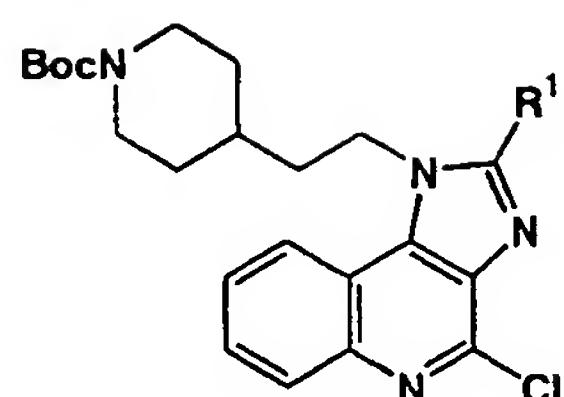
実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
36	Me	淡褐色結晶(iso-PrOH) mp, 202–203°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₉ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 64.40; H, 6.81; N, 13.06 実験値 C, 64.39; H, 7.04; N, 12.95
37	n-Bu	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 159.5–160.5°C 元素分析値 C ₂₆ H ₃₅ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 66.30; H, 7.49; N, 11.89 実験値 C, 66.16; H, 7.53; N, 11.82
38		無色結晶(iso-PrOH) mp, 174–175°C 元素分析値 C ₂₈ H ₃₇ CIN ₄ O ₂ · 1/4H ₂ O 理論値 C, 67.05; H, 7.54; N, 11.17 実験値 C, 67.08; H, 7.47; N, 10.92
39	Bn	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 165–166.5°C 元素分析値 C ₂₉ H ₃₃ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 68.97; H, 6.59; N, 11.09 実験値 C, 68.93; H, 6.72; N, 10.99
40		無色結晶(AcOEt) mp, 219–220.5°C(分解) 元素分析値 C ₃₀ H ₃₃ CIN ₄ O ₂ · 1/4H ₂ O 理論値 C, 69.08; H, 6.47; N, 10.74 実験値 C, 69.25; H, 6.41; N, 10.69



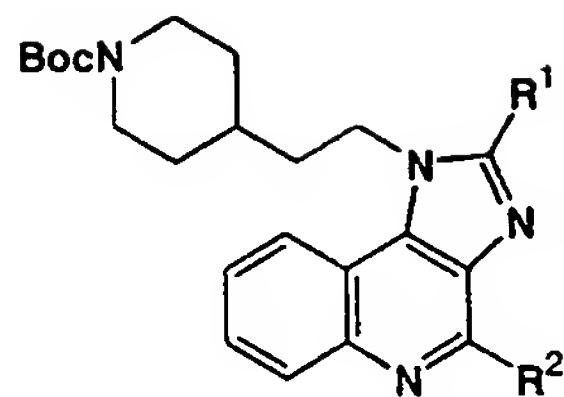
実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
41		無色結晶(MeOH) mp, 137–142°C 元素分析值 C ₂₃ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 67.76; H, 6.67; N, 10.90 実験値 C, 67.82; H, 6.49; N, 10.92
42		無色結晶(MeOH) mp, 153.5–157°C 元素分析值 C ₂₉ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ 理論値 C, 66.85; H, 6.38; N, 10.75 実験値 C, 66.84; H, 6.54; N, 10.78
43		無色結晶(AcOEt) mp, 160–161°C 元素分析值 C ₂₈ H ₃₀ ClFN ₄ O ₂ ·1/8H ₂ O 理論値 C, 65.78; H, 5.96; N, 10.96 実験値 C, 65.57; H, 5.67; N, 10.94
44		無色微針状晶(AcOEt-n-Heptane) mp, 180–182°C 元素分析值 C ₂₈ H ₃₀ ClFN ₄ O ₂ 理論値 C, 66.07; H, 5.94; N, 11.01 実験値 C, 66.10; H, 5.71; N, 11.06
45		無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 126–129.5°C 元素分析值 C ₂₈ H ₃₀ ClFN ₄ O ₂ 理論値 C, 66.07; H, 5.94; N, 11.01 実験値 C, 66.06; H, 5.76; N, 11.01



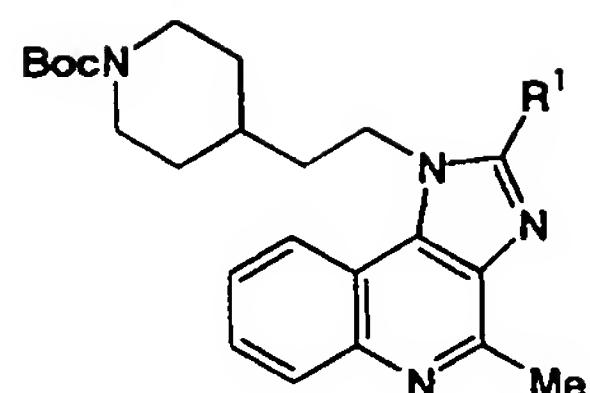
実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
46		無色結晶(iso-PrOH) mp, 199.5–200°C 元素分析值 C ₂₈ H ₂₇ ClF ₄ N ₄ O ₂ 理論値 C, 59.74; H, 4.83; N, 9.95 実験値 C, 59.61; H, 4.89; N, 9.90
47		無色結晶(iso-PrOH) mp, 216.5–217.5°C 元素分析值 C ₂₈ H ₂₆ ClF ₅ N ₄ O ₂ 理論値 C, 57.89; H, 4.51; N, 9.64 実験値 C, 57.88; H, 4.56; N, 9.62
48		無色結晶(AcOEt) mp, 199.5–200.5°C 元素分析值 C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.77; H, 5.99; N, 14.25
49		無色プリズム状晶 (AcOEt-n-Heptane) mp, 182–183°C 元素分析值 C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.95; H, 6.26; N, 14.24
50		無色プリズム状晶(AcOEt) mp, 213–214°C 元素分析值 C ₂₇ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ 理論値 C, 65.91; H, 6.15; N, 14.23 実験値 C, 65.87; H, 6.20; N, 14.23



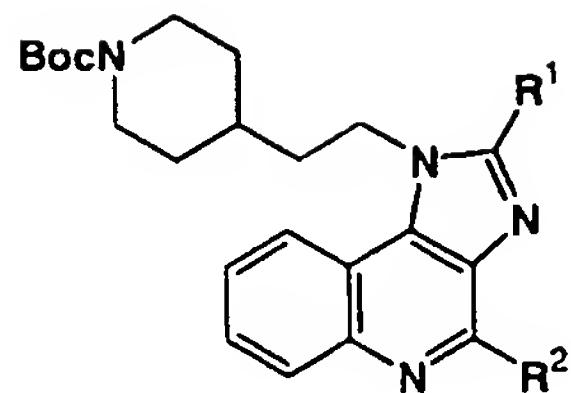
実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
51		無色結晶(MeOH) mp, 179–186°C 元素分析值 C ₂₉ H ₃₃ CIN ₄ O ₂ S 理論値 C, 64.85; H, 6.19; N, 10.43 実験値 C, 64.82; H, 6.45; N, 10.37
52		無色結晶(iso-PrOH) mp, 203–203.5°C 元素分析值 C ₂₉ H ₃₀ ClF ₃ N ₄ O ₂ 理論値 C, 62.31; H, 5.41; N, 10.02 実験値 C, 62.24; H, 5.42; N, 9.99
53		無色結晶(AcOEt) mp, 224–225°C 元素分析值 C ₃₄ H ₃₅ CIN ₄ O ₂ 理論値 C, 72.01; H, 6.22; N, 9.88 実験値 C, 72.02; H, 6.21; N, 9.92
54		無色結晶(iso-PrOH) mp, 197–198°C 元素分析值 C ₃₄ H ₃₅ CIN ₄ O ₃ 理論値 C, 70.03; H, 6.05; N, 9.61 実験値 C, 69.83; H, 6.08; N, 9.58
55		無色結晶(MeOH) mp, 196.5–197°C 元素分析值 C ₂₆ H ₂₉ CIN ₄ O ₃ 理論値 C, 64.93; H, 6.08; N, 11.65 実験値 C, 64.83; H, 6.27; N, 11.69



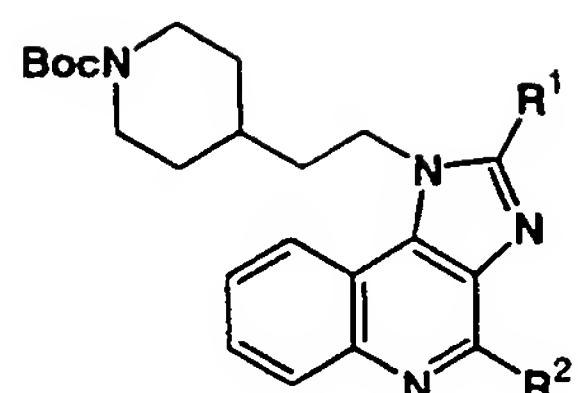
実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
56		Me	淡黄色结晶(iso-PrOH) mp, 185.5–186°C 元素分析值 C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₃ 理論値 C, 70.41; H, 7.00; N, 12.16 実験値 C, 70.32; H, 7.19; N, 12.13
57		Cl	無色結晶(MeOH) mp, 151.5–153°C 元素分析值 C ₂₆ H ₂₉ CIN ₄ O ₂ S 理論値 C, 62.83; H, 5.88; N, 11.27 実験値 C, 62.77; H, 6.01; N, 11.24
58		Me	淡黄色結晶(iso-PrOH) mp, 181.5–182.5°C 元素分析值 C ₂₇ H ₃₂ N ₄ O ₂ S 理論値 C, 68.04; H, 6.77; N, 11.75 実験値 C, 67.86; H, 6.99; N, 11.63
59		Cl	無色結晶(AcOEt) mp, 197–198°C 元素分析值 C ₂₅ H ₂₈ CIN ₅ O ₂ S 理論値 C, 60.29; H, 5.67; N, 14.06 実験値 C, 59.98; H, 5.54; N, 13.84
60		Me	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 191–193°C 元素分析值 C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S 理論値 C, 65.38; H, 6.54; N, 14.66 実験値 C, 65.34; H, 6.53; N, 14.43



実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
61		<p>黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ ($CDCl_3$)ppm: 1.06–1.09(2H,m), 1.30–1.40(1H,m), 1.40–1.45(2H,m), 1.44(9H,s), 1.82–1.90(2H,m), 2.55–2.62(2H,m), 3.05(3H,s), 4.00–4.10(2H,m), 4.62(2H,t,J=7.5Hz), 7.27–7.30(2H,m), 7.61(1H,t,J=7Hz), 7.67–7.71(3H,m), 8.14(1H,d,J=7.5Hz), 8.24(1H,d,J=7.5Hz) IR スペクトル ν (KBr)cm⁻¹: 1692 マススペクトル m/z: 488(M⁺)</p>
62		<p>無色結晶(AcOEt) mp, 195–196°C 元素分析値 C₂₉H₂₉F₅N₄O₂ 理論値 C, 62.14; H, 5.21; N, 9.99 実験値 C, 62.07; H, 5.25; N, 9.94</p>
63		<p>淡黄色結晶(AcOEt) mp, 199.5–200.5°C 元素分析値 C₂₈H₃₃N₅O₂ 理論値 C, 71.31; H, 7.05; N, 14.85 実験値 C, 71.37; H, 7.14; N, 14.83</p>
64		<p>無色結晶(MeOH-iso-Pr₂O) mp, 177.5–179°C 元素分析値 C₃₀H₃₃F₃N₄O₂ 理論値 C, 66.90; H, 6.18; N, 10.40 実験値 C, 66.89; H, 6.08; N, 10.37</p>
65		<p>淡褐色結晶(AcOEt) mp, 193–194°C 元素分析値 C₂₇H₃₃N₅O₂ 理論値 C, 70.56; H, 7.24; N, 15.24 実験値 C, 70.61; H, 7.16; N, 15.21</p>



実施例	R¹	R²	物性(再結晶溶媒)
66		Cl	無色結晶(EtOH) mp, 240–241°C (分解) 元素分析値 C ₂₅ H ₂₉ CIN ₆ O ₂ 理論値 C, 62.43; H, 6.08; N, 17.47 実験値 C, 62.49; H, 6.02; N, 17.51
67		Me	無色結晶(EtOH) mp, 228.5–230°C (分解) 元素分析値 C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₂ 理論値 C, 67.80; H, 7.00; N, 18.25 実験値 C, 67.72; H, 6.93; N, 18.24
68		Me	褐色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.10–1.20(2H,m), 1.46(9H,s), 1.40–1.60(3H,m), 1.90–1.98(2H,m), 2.60–2.70(2H,m), 3.04(3H,s), 3.86(3H,s), 4.05–4.15(2H,m), 4.74(2H,t,J=8Hz), 6.30(1H,t,J=2.5Hz), 6.52(1H,d,J=2.5Hz), 6.88(1H,s), 7.60(1H,t,J=8Hz), 7.67(1H,t,J=8Hz), 8.16(1H,d,J=8Hz), 8.23(1H,d,J=8Hz) IR スペクトル ν (KBr)cm ⁻¹ : 1688 マススペクトル m/z: 473(M ⁺)



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
69		Cl	黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.05–1.15(2H,m), 1.40–1.50(3H,m), 1.45(9H,s), 1.83–1.90(2H,m), 2.32(3H,s), 2.60–2.70(2H,m), 4.00–4.10(2H,m), 4.60–4.65(2H,m), 7.06(1H,d,J=5.5Hz), 7.51(1H,d,J=5.5Hz), 7.68–7.75(2H,m), 8.16(1H,d,J=7.5Hz), 8.24(1H,d,J=7.5Hz)
70		Cl	淡黄色結晶(EtOH) mp, 192–193°C 元素分析値 C ₂₇ H ₃₁ ClN ₄ O ₂ S · 5/4H ₂ O 理論値 C, 60.77; H, 6.33; N, 10.50 実験値 C, 60.82; H, 6.08; N, 10.17
71		Me	黄色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃)ppm: 1.02–1.08(2H,m), 1.44(9H,s), 1.44–1.50(3H,m), 1.80–1.90(2H,m), 2.31(3H,s), 2.60–2.70(2H,m), 3.05(3H,s), 4.00–4.05(2H,m), 4.59(2H,t,J=7.5Hz), 7.06(1H,d,J=5.5Hz), 7.49(1H,d,J=5.5Hz), 7.60–7.65(2H,m), 8.14(1H,d,J=8Hz), 8.23(1H,d,J=8Hz) IR スペクトル ν (KBr)cm ⁻¹ : 1688 マススペクトル m/z: 490(M ⁺)
72		Me	淡黄色結晶(AcOEt) mp, 141–142°C 元素分析値 C ₂₈ H ₃₄ N ₄ O ₂ S · 1/4H ₂ O 理論値 C, 67.92; H, 7.02; N, 11.31 実験値 C, 67.86; H, 6.84; N, 11.25

実施例 7 3

4-[2-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピベリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-[2-(3-アミノ-2-クロロ-4-キノリルアミノ)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル0.60g及びトリホスゲン0.44gの1,2-ジクロロエタン10ml溶液にトリエチルアミン0.41mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、1,2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して0.57gの無色結晶を得た。1,2-ジクロロエタンから再結晶して、融点222~223°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₂H₂₇C₁N₄O₃

理論値 C, 61.32 ; H, 6.32 ; N, 13.00

実験値 C, 61.15 ; H, 6.34 ; N, 13.00

実施例74

4-[2-[4-クロロ-2-(4-メタノスルフィニルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-[4-クロロ-2-(4-メチルチオフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチル0.63gの1,4-ジオキサン18ml懸濁液に、過ヨウ素酸ナトリウム0.38gの水6ml溶液を滴下して、50°Cで13時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を1,2-ジクロロエタン-メタノール(10:1)を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して0.47gの無色固体を得た。イソプロパノールと水の混液から再結晶して、融点183~186°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₉H₃₃C₁N₄O₃S·1/4H₂O

理論値 C, 62.46 ; H, 6.06 ; N, 10.05

実験値 C, 62.33 ; H, 5.90 ; N, 9.91

実施例 7 5

4-[2-[4-クロロ-2-(4-メタンスルホニルフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-1-ビペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-[4-クロロ-2-(4-メチルチオフェニル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]-1-ビペリジンカルボン酸tert-ブチル 0.40 g の 1,2-ジクロロエタン 20 ml 溶液に、m-クロロ過安息香酸 0.40 g を少量ずつ加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、1,2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後脱水し、溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテルとジエチルエーテルの混液で洗浄して 0.42 g の無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点 149~156°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₉H₃₃ClN₄O₄S · 1/4H₂O

理論値 C, 60.72 ; H, 5.89 ; N, 9.77

実験値 C, 60.72 ; H, 5.81 ; N, 9.67

実施例 7 6

4-ヒドロキシ-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

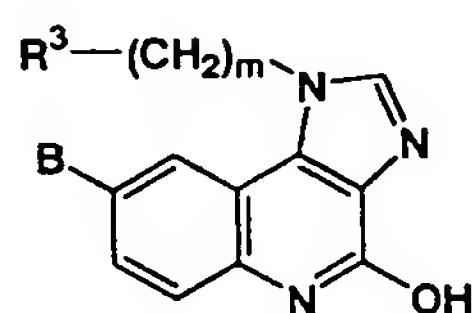
4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 871 mg と 6 規定塩酸 2.5 ml の 1,4-ジオキサン 8 ml 溶液を 3 時間還流した。反応混合物を 10% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 1.0 に調整し、炭酸カリウムを加えて、1,2-ジクロロエタンで抽出した。抽出液を脱水後、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して、522 mg の淡褐色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点 242.5~244°C の淡褐色結晶を得た。

元素分析値 C₂₃H₂₄N₄O · 1/4H₂O

理論値 C, 73.28 ; H, 6.55 ; N, 14.86

実験値 C, 73.32 ; H, 6.45 ; N, 14.77

実施例76の方法に従って、実施例77～79の化合物を得た。



実施例	B	R ³	m	物性(再結晶溶媒)
77	Cl		2	無色結晶(MeOH) mp, 269–280°C (分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ O 理論値 C, 68.48; H, 5.99; N, 13.31 実験値 C, 68.32; H, 6.07; N, 13.29
78	H		1	無色結晶[塩酸塩] NMR スペクトル δ(DMSO-d ₆)ppm: 1.56(2H,q,J=11.5Hz), 1.74(2H,d,J=11.5Hz), 2.10–2.25(1H,m), 2.79(2H,q,J=11.5Hz), 3.24(2H,d,J=11.5Hz), 4.54(2H,d,J=7.5Hz), 7.29(1H,t,J=8Hz), 7.49(1H,d,J=8Hz), 7.50(1H,t,J=8Hz), 8.00(1H,d,J=8Hz), 8.38(1H,s), 8.84(1H,brs), 8.95(1H,brs), 11.62(1H,s) IR スペクトル ν(KBr) cm ⁻¹ : 3544, 3228, 1692 マススペクトル m/z: 282(M ⁺)
79	H		1	無色結晶[塩酸塩] NMR スペクトル δ(DMSO-d ₆)ppm: 1.65–1.85(4H,m), 2.00–2.15(1H,m), 2.84(2H,q,J=12Hz), 3.30(2H,d,J=12Hz), 4.18(2H,d,J=5Hz), 4.51(2H,d,J=7.5Hz), 7.27(1H,t,J=6.5Hz), 7.40–7.60(7H,m), 7.97(1H,d,J=8Hz), 8.31(1H,s), 10.63(1H,brs), 11.58(1H,s) IR スペクトル ν(KBr) cm ⁻¹ : 3416, 1672 マススペクトル m/z: 372(M ⁺)

実施例 80

4-[2-(4-フェノキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビペリジンカルボン酸tert-ブチル

4-[2-(4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビペリジンカルボン酸tert-ブチル 4.46 g, フェノール 1.0.

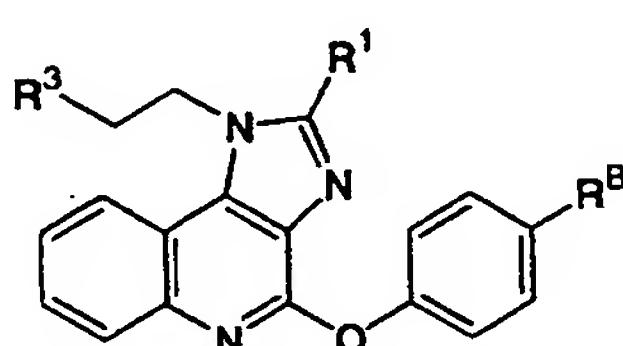
1 g 及び水酸化カリウム 1.80 g の混合物を、120°Cで7時間攪拌した。反応混合物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 10 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 10% 水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、脱水後溶媒を留去して褐色液体を得た。得られた褐色液体を酢酸エチルを溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3.59 g の無色固体を得た。酢酸エチルと n-ヘキサンの混液から再結晶して、融点 130.5 ~ 132.5°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₃₂N₄O₃

理論値 C, 71.16; H, 6.83; N, 11.86

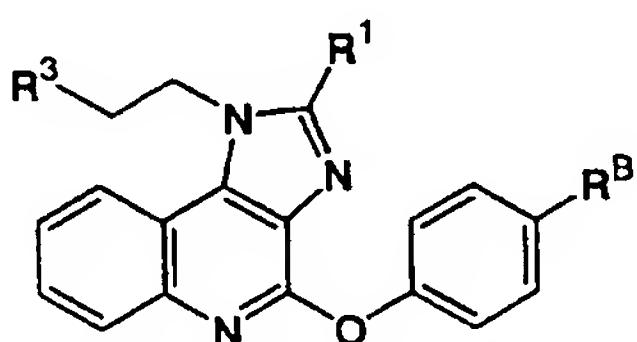
実験値 C, 71.10; H, 7.10; N, 11.69

実施例 80 の方法に従って、実施例 81 ~ 87 の化合物を得た。

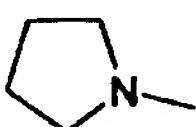


実施例	R¹	R³	R²	物性(再結晶溶媒)
81	H		H	無色結晶(MeOH) mp, 152.5–153.5°C 元素分析値 C ₃₀ H ₃₂ N ₄ O 理論値 C, 77.89; H, 6.54; N, 12.11 実験値 C, 78.00; H, 6.29; N, 12.05

82	H		H	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp,187-189.5°C 元素分析值 C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ 理論値 C, 72.44; H, 6.32; N, 13.52 実験値 C, 72.35; H, 6.26; N, 13.42
83	H		F	無色結晶(CH ₂ Cl ₂ -iso-Pr ₂ O) mp,206.5-208°C 元素分析值 C ₂₅ H ₂₅ FN ₄ O ₂ ·1/8H ₂ O 理論値 C, 69.07; H, 5.85; N, 12.89 実験値 C, 69.11; H, 5.74; N, 12.85
84	Ph		H	無色結晶(MeOH-iso-Pr ₂ O) mp,205-207.5°C 元素分析值 C ₃₁ H ₃₀ N ₄ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 74.53; H, 6.25; N, 11.21 実験値 C, 74.52; H, 6.37; N, 11.10



実施例	R ¹	R ³	R ^B	物性(再結晶溶媒)
85	H		F	無色結晶(AcOEt-n-Hexane) mp,133.5-135.5°C 元素分析值 C ₂₈ H ₃₁ FN ₄ O ₃ 理論値 C, 68.55; H, 6.37; N, 11.42 実験値 C, 68.37; H, 6.47; N, 11.25
86	Ph		H	無色結晶(iso-PrOH) mp,207-208°C 元素分析值 C ₃₄ H ₃₆ N ₄ O ₃ 理論値 C, 74.43; H, 6.61; N, 10.21 実験値 C, 74.38; H, 6.68; N, 10.14

87	H		H	<p>淡紫色結晶 NMR スペクトル δ (DMSO-d₆)ppm: 1.64–1.72(4H,m), 2.55–2.58(4H,m), 2.98(2H,t,J=7Hz), 4.80(2H,t,J=7Hz), 7.25–7.31(3H,m), 7.45–7.49(2H,m), 7.53–7.60(2H,m), 7.72(1H,d,J=7Hz), 8.29(1H,d,J=7Hz), 8.37(1H,s) マススペクトル m/z:358(M⁺)</p>
----	---	---	---	--

実施例 8 8

4-[2-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビペリジンカルボン酸 tert-ブチル

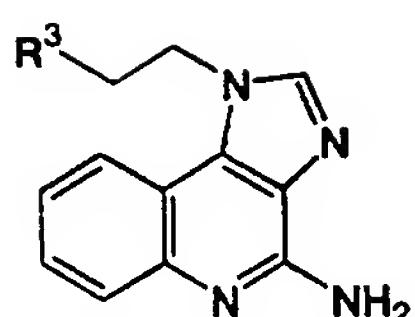
4-[2-(4-フェノキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビペリジンカルボン酸 tert-ブチル 4.40 g と酢酸アンモニウム 34.5 g の混合物を、140°Cで3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液で pH 9 に調整し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去した。得られた残渣を、塩化メチレン-メタノール (100:1~20:1) を溶出溶媒としたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 1.88 g の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 193~193.5°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₂H₂₉N₅O₂

理論値 C, 66.81 ; H, 7.39 ; N, 17.71

実験値 C, 66.93 ; H, 7.48 ; N, 17.66

実施例 8 8 の方法に従って、実施例 8 9~9 2 の化合物を得た。



実施例	R ³	物性(再結晶溶媒)
89		無色結晶(EtOH) mp, 191.5–192°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₇ N ₅ 理論値 C, 74.77; H, 7.06; N, 18.17 実験値 C, 74.87; H, 7.18; N, 18.06
90		無色結晶(MeOH) mp, 231.5–232.5°C 元素分析値 C ₁₉ H ₂₃ N ₅ O 理論値 C, 67.63; H, 6.87; N, 20.76 実験値 C, 67.46; H, 6.79; N, 20.63
91		無色結晶(EtOH) mp, 166–167°C 元素分析値 C ₂₀ H ₂₅ N ₅ O ₂ 理論値 C, 65.37; H, 6.86; N, 19.06 実験値 C, 65.52; H, 6.76; N, 18.83
92		淡黄色結晶[フマル酸塩] (DMF-iso-Pr ₂ O) mp, 195–197°C(分解) 元素分析値 C ₁₆ H ₁₉ N ₅ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·5/4H ₂ O 理論値 C, 57.20; H, 6.12; N, 16.68 実験値 C, 57.20; H, 6.23; N, 16.53

実施例 9 3

4-[2-(4-ジメチルアミノ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビペリジンカルボン酸 tert-ブチル
 4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビペリジンカルボン酸 tert-ブチル 0.69 g
 及び 50%ジメチルアミン水溶液 7 ml の混合物を、封管中、外温 80°C で 2 時間
 攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と饱和食塩水
 で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去した。残渣をイソプロパノールとジイソプロピ

ルエーテルで順次洗浄して 0.52 g の無色結晶を得た。イソプロパノールから再結晶して、融点 170.5 ~ 171.5 °C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₃₀H₃₇N₅O₂

理論値 C, 72.12 ; H, 7.46 ; N, 14.02

実験値 C, 71.95 ; H, 7.72 ; N, 13.83

実施例 9 4

4-[2-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ビペリジンカルボン酸 tert-ブチル

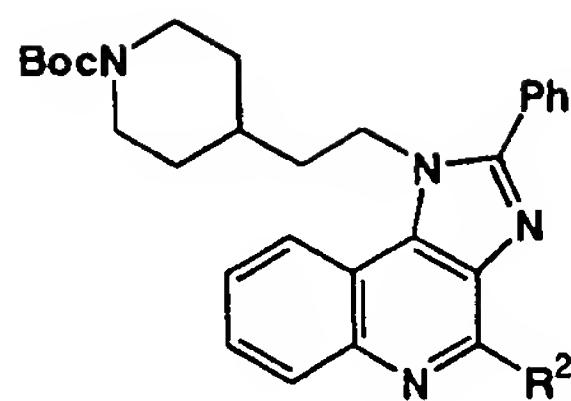
4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビペリジンカルボン酸 tert-ブチル 0.80 g 及び N-メチルピペラジン 1 ml の混合物を、80 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を脱水し、溶媒を留去後、残渣を酢酸エチル-n-ヘプタン (1 : 3 ~ 1 : 1) を溶出溶媒としたアルミニナカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルと n-ヘプタンの混液で洗浄して 0.74 g の無色結晶を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 140 ~ 141 °C の無色針状晶を得た。

元素分析値 C₃₃H₄₂N₆O₂

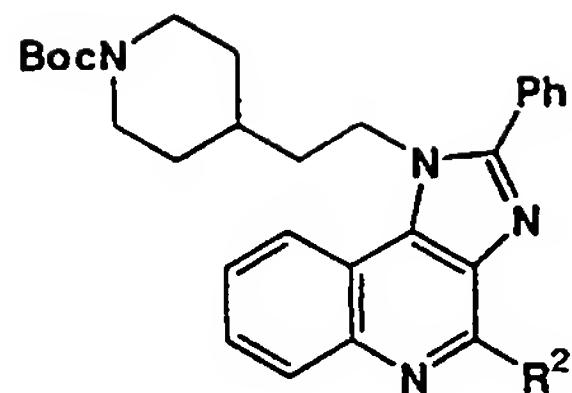
理論値 C, 71.45 ; H, 7.63 ; N, 15.15

実験値 C, 71.23 ; H, 7.65 ; N, 14.99

実施例 9 3 及び 9 4 の方法に従って、実施例 9 5 ~ 10 2 の化合物を得た。



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
95	NHMe	無色結晶(iso-PrOH) mp, 161–162°C 元素分析値 C ₂₉ H ₃₅ N ₅ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 70.42; H, 7.34; N, 14.16 実験値 C, 70.31; H, 7.23; N, 13.95
96		無色結晶(iso-Pr ₂ O) mp, 162–162.5°C 元素分析値 C ₃₁ H ₃₇ N ₅ O ₂ ·1/2H ₂ O 理論値 C, 71.51; H, 7.36; N, 13.45 実験値 C, 71.73; H, 7.35; N, 13.09
97		無色針状晶(MeOH) mp, 171–172°C 元素分析値 C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₂ 理論値 C, 73.44; H, 7.66; N, 12.98 実験値 C, 73.44; H, 7.88; N, 12.93
98		無色結晶(iso-PrOH) mp, 189–190°C 元素分析値 C ₃₂ H ₃₉ N ₅ O ₃ 理論値 C, 70.95; H, 7.26; N, 12.93 実験値 C, 71.22; H, 7.47; N, 12.94
99	NHBn	淡褐色無晶形固体 NMR スペクトル δ (CDCl ₃) ppm: 0.99–1.06(2H,m), 1.25–1.40(3H,m), 1.43(9H,s), 1.80–1.90(2H,m), 2.50–2.60(2H,m), 3.95–4.05(2H,m), 4.59(2H,t,J=7.5Hz), 4.96(2H,d,J=5.5Hz), 6.11(1H,t,J=5.5Hz), 7.24–7.28(1H,m), 7.30–7.35(3H,m), 7.48(2H,d,J=7.5Hz), 7.50–7.55(4H,m), 7.60–7.65(2H,m), 7.94–7.96(2H,m) IR スペクトル ν (KBr) cm ⁻¹ : 3436, 1690 マススペクトル m/z: 561(M ⁺)



実施例	R ²	物性
100		<p>淡黄色無晶形固体</p> <p>NMR スペクトル δ ($CDCl_3$) ppm: 1.00–1.08(2H,m), 1.30–1.35(1H,m), 1.38–1.42(2H,m), 1.43(9H,s), 1.83–1.90(2H,m), 2.57(2H,brs), 3.98(2H,brs), 4.61(2H,t,J=7.5Hz), 4.99(2H,d,J=6Hz), 7.33–7.35(1H,m), 7.39(2H,d,J=6Hz), 7.51–7.59(4H,m), 7.64–7.67(2H,m), 7.88–7.89(1H,m), 7.96–7.97(1H,m), 8.53(2H,d,J=6Hz)</p> <p>IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1}: 3428, 1692</p> <p>マススペクトル m/z: 562(M⁺)</p>
101		<p>淡褐色無晶形固体</p> <p>NMR スペクトル δ ($CDCl_3$) ppm: 0.98–1.06(2H,m), 1.25–1.40(3H,m), 1.43(9H,s), 1.80–1.85(2H,m), 2.50–2.60(2H,m), 3.79(3H,s), 3.90–4.00(2H,m), 4.59(2H,t,J=7.5Hz), 4.87(2H,d,J=5.5Hz), 6.05(1H,brs), 6.86(2H,d,J=8.5Hz), 7.31(1H,t,J=7.5Hz), 7.40(2H,d,J=8.5Hz), 7.51–7.60(4H,m), 7.60–7.65(2H,m), 7.94(2H,d,J=8.5Hz)</p> <p>IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1}: 3432, 1692</p> <p>マススペクトル m/z: 591(M⁺)</p>
102		<p>無色無晶形固体</p> <p>NMR スペクトル δ ($DMSO-d_6$) ppm: 0.87(2H,q,J=5Hz), 1.20–1.35(3H,m), 1.36(9H,s), 1.75(2H,q,J=7.5Hz), 2.54(2H,t,J=12.5Hz), 3.77(2H,d,J=12.5Hz), 4.64(2H,t,J=7.5Hz), 6.99(1H,t,J=8Hz), 7.34(2H,t,J=8Hz), 7.44(1H,t,J=7.5Hz), 7.56(1H,t,J=7.5Hz), 7.60–7.67(3H,m), 7.76–7.82(2H,m), 7.87(1H,d,J=7.5Hz), 8.16(1H,d,J=7.5Hz), 8.24(2H,d,J=8Hz), 9.03(1H,s)</p> <p>IR スペクトル ν (KBr) cm^{-1}: 2932, 1692</p> <p>マススペクトル m/z: 547(M⁺)</p>

実施例 103

4-アミノ-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・トリフルオロ酢酸塩

4-[2-[4-(4-メトキシベンジルアミノ)-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]エチル]-1-ビペリジンカルボン酸tert-ブチル0.30g及びトリフルオロ酢酸9mlの混合物を、外温65°Cで6時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にイソプロパノールを加えて析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して0.31gの淡黄色結晶を得た。エタノールとイソプロパノールの混液から再結晶して、融点223~224°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₃H₂₅N₅·2CF₃CO₂H·H₂O

理論値 C, 52.51 ; H, 4.73 ; N, 11.34

実験値 C, 52.61 ; H, 4.45 ; N, 11.61

実施例104

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-ビペリジノン

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4,4-エチレンジオキシペリジン0.39g及び濃硫酸4mlの混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、10%水酸化ナトリウム水溶液にてpH11に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後脱水し、溶媒を留去して0.42gの無色液体を得た。得られた液体を酢酸エチル-n-ヘプタン(1:1)を溶出溶媒としたアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、0.32gの無色結晶を得た。イソプロパノールから再結晶して、融点163~165°Cの無色針状晶を得た。

元素分析値 C₂₃H₂₁C₁N₄O

理論値 C, 68.23 ; H, 5.23 ; N, 13.84

実験値 C, 68.26 ; H, 5.31 ; N, 13.78

実施例 105

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-ピペリジノン オキシム

1-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-4-ピペリジノン 0.20 g, 塩酸ヒドロキシルアミン 0.04 g, 酢酸ナトリウム 0.09 g 及びメタノール 4 ml の混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後脱水し、溶媒を留去して 0.25 g の無色固体を得た。酢酸エチルから再結晶して、融点 201~207°C (分解) の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₃H₂₂C₁N₅O · 1/2H₂O

理論値 C, 64.41 ; H, 5.40 ; N, 16.33

実験値 C, 64.75 ; H, 5.32 ; N, 16.09

実施例 106

4-[2-(2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

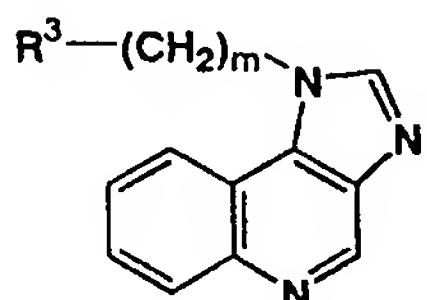
4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 0.80 g 及び 5% パラジウム炭素 0.30 g のメタノール 80 ml 懸濁液を、常温常圧で 12 時間接触水素化した。反応後触媒を濾去し、濾液を濃縮後、残渣を酢酸エチル-n-ヘプタン (1:1 ~ 4:1) を溶出溶媒としたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 0.49 g の淡黄色結晶を得た。ジイソプロピルエーテルから再結晶して、融点 138~139°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₈H₃₂N₄O₂

理論値 C, 73.66 ; H, 7.06 ; N, 12.27

実験値 C, 73.46 ; H, 7.21 ; N, 12.17

実施例 106 の方法に従って、実施例 107～109 の化合物を得た。



実施例	R ³	m	物性(再結晶溶媒)
107		1	無色結晶[塩酸塩](MeOH) mp, 258–261°C (分解) 元素分析値 C ₁₆ H ₁₈ N ₄ ·2HCl·H ₂ O 理論値 C, 53.79; H, 6.21; N, 15.68 実験値 C, 53.49; H, 6.14; N, 15.67
108		2	無色結晶[塩酸塩](MeOH-CICH ₂ CH ₂ Cl) mp, 220–233°C (分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₂₀ N ₄ ·2HCl·1/2H ₂ O 理論値 C, 56.36; H, 6.40; N, 15.46 実験値 C, 56.36; H, 6.18; N, 15.35
109		2	無色結晶[塩酸塩](MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 225–238°C (分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₂₈ N ₄ ·2HCl·1/8H ₂ O 理論値 C, 61.27; H, 7.41; N, 13.61 実験値 C, 61.03; H, 7.44; N, 13.50

実施例 110

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・塩酸塩及びフマル酸塩

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(N-トリフェニルメチル-4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 3.64 g, メタノール 30 ml 及びトリフルオロ酢酸 10 ml の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反

応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチルとジエチルエーテルで順次洗浄して、淡褐色結晶（トリフルオロ酢酸塩）を得た。得られた結晶に酢酸エチルを加え、水で抽出した後、水層を10%水酸化ナトリウム水溶液にてpH11に調整し、1,2-ジクロロエタンとメタノールの混液から抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後脱水し、溶媒を留去して1.74gの無色液体を得た。無色液体の一部を常法により塩酸塩とし、メタノールから再結晶して、融点257～265°C(分解)の無色結晶を得た。同様にして、常法によりフマル酸塩とし、メタノールから再結晶して、融点185.5～186.5°C(分解)の無色結晶を得た。

塩酸塩：

元素分析値 C₂₃H₂₃ClN₄·HCl·H₂O

理論値 C, 62.02 ; H, 5.88 ; N, 12.58

実験値 C, 62.08 ; H, 5.77 ; N, 12.60

フマル酸塩：

元素分析値 C₂₃H₂₃ClN₄·C₄H₄O₄·H₂O

理論値 C, 61.77 ; H, 5.57 ; N, 10.67

実験値 C, 62.04 ; H, 5.40 ; N, 10.70

実施例 111

4-フェノキシ-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・トリフルオロ酢酸塩

4-[2-(4-フェノキシ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ビペリジンカルボン酸 tert-ブチル0.30gの塩化メチレン10ml溶液に室温下、トリフルオロ酢酸1mlを加えて1.5時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた淡黄色固体を、イソプロパノールとジイソプロピルエーテルで順次洗浄して、0.36gの無色結晶を得た。塩化メチレンとエタノールの混液から再結晶して、融点211～216°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₃H₂₄N₄O·CF₃CO₂H·1/8H₂O

理論値 C, 61.44 ; H, 5.21 ; N, 11.46

実験値 C, 61.26 ; H, 5.05 ; N, 11.47

実施例 112

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・メタンスルホン酸塩

4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル 1.20 g の 1,2-ジクロロエタン 12 ml 溶液に、メタンスルホン酸 1.2 ml を加えて、室温で 5 分間攪拌した。反応混合物にイソプロパノールとエタノールを加えて析出した結晶を濾取し、1.24 g の無色結晶を得た。メタノールから再結晶して、融点 256~270°C (分解) の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₂H₂₂C₁N₅·2CH₃SO₃H

理論値 C, 49.35 ; H, 5.18 ; N, 11.99

実験値 C, 49.60 ; H, 5.11 ; N, 12.16

実施例 113

4-アミノ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・塩酸塩

4-[2-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 1.57 g と塩化水素酢酸エチル溶液 40 ml の混合物を、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 10 に調整し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を脱水後溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルで洗浄して 1.01 g の淡褐色結晶を得た。得られた結晶を塩化メチレン-メタノール (40:1~20:1) を溶出溶媒とするアルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して無色結晶を得た。常法により塩酸塩とし、エタノールか

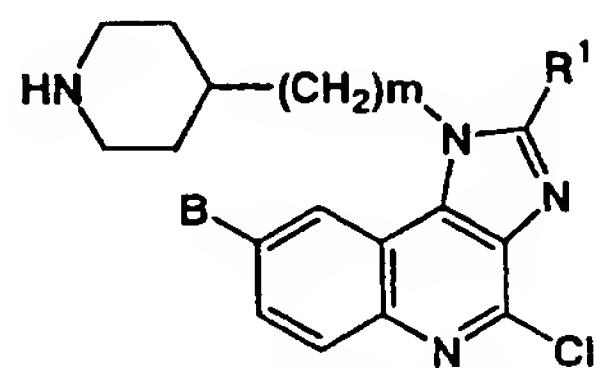
ら再結晶して、融点243～244°C(分解)の無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₇H₂₁N₅·HCl·3/4H₂O

理論値 C, 59.12; H, 6.86; N, 20.28

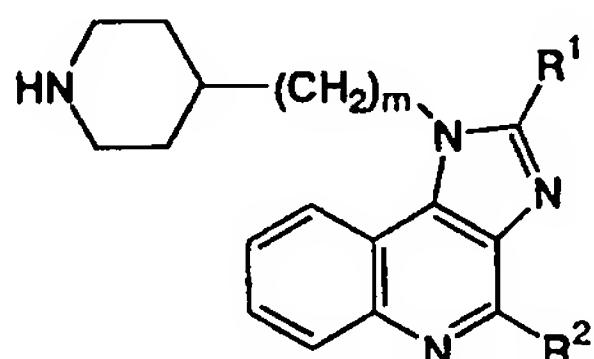
実験値 C, 59.10; H, 6.83; N, 20.30

実施例110～113の方法に従って、実施例114～186の化合物を得た。



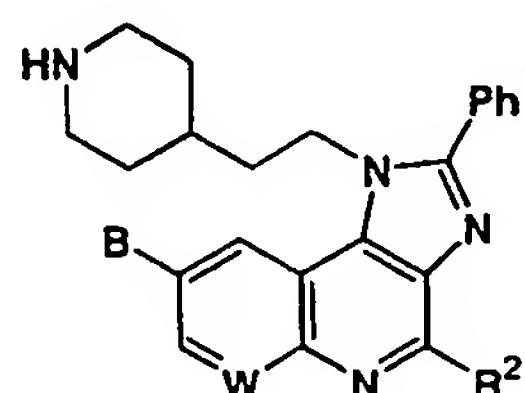
実施例	R¹	B	m	物性(再結晶溶媒)
114	Ph	H	0	無色結晶(CICH ₂ CH ₂ Cl-AcOEt) mp,253-256°C(分解) 元素分析値 C ₂₁ H ₁₉ CIN ₄ 理論値 C, 69.51; H, 5.28; N, 15.44 実験値 C, 69.29; H, 5.19; N, 15.27
115	H	H	1	無色結晶[塩酸塩](MeOH-EtOH) mp,273-286°C(分解) 元素分析値 C ₁₆ H ₁₇ CIN ₄ ·2HCl 理論値 C, 51.42; H, 5.12; N, 14.99 実験値 C, 51.47; H, 5.08; N, 14.85
116	Ph	H	1	無色結晶[フマル酸塩](MeOH) mp,268-271.5°C(分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₁ CIN ₄ ·1/2C ₄ H ₄ O ₄ ·3/2H ₂ O 理論値 C, 62.40; H, 5.67; N, 12.13 実験値 C, 62.52; H, 5.28; N, 12.15
117	H	H	2	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp,258-267°C(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₉ CIN ₄ ·HCl 理論値 C, 58.13; H, 5.74; N, 15.95 実験値 C, 57.88; H, 5.46; N, 15.78

118	H	Cl	2	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 204-207.5°C 元素分析値 C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H·1/4H ₂ O 理論値 C, 48.78; H, 4.20; N, 11.98 実験値 C, 48.76; H, 4.34; N, 11.89
-----	---	----	---	--

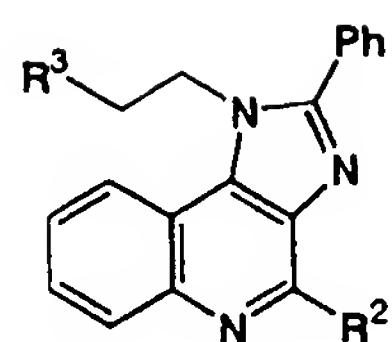


実施例	R ¹	R ²	m	物性(再結晶溶媒)
119	OH	Cl	2	淡褐色結晶(CICH ₂ CH ₂ Cl-MeOH) mp, 240-245°C(分解) 元素分析値 C ₁₇ H ₁₉ ClN ₄ O·1/2H ₂ O 理論値 C, 60.09; H, 5.93; N, 16.49 実験値 C, 60.32; H, 5.72; N, 16.41
120	Me	Cl	2	淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 201-202°C 元素分析値 C ₁₈ H ₂₁ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H·5/4H ₂ O 理論値 C, 51.62; H, 5.31; N, 12.04 実験値 C, 51.82; H, 5.12; N, 12.22
121	CF ₃	Cl	2	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 233-235°C 元素分析値 C ₁₈ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 48.35; H, 3.85; N, 11.28 実験値 C, 48.31; H, 3.88; N, 11.21
122	Ph	H	2	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 191.5-192.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₄ N ₄ ·2HCl·H ₂ O 理論値 C, 61.74; H, 6.31; N, 12.52 実験値 C, 61.69; H, 6.51; N, 12.44

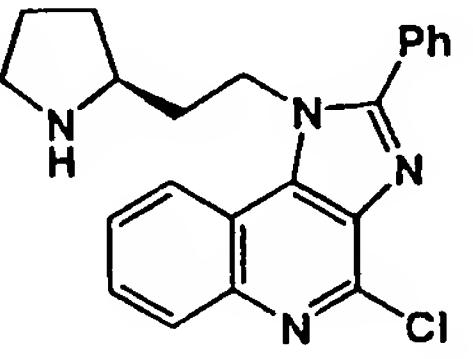
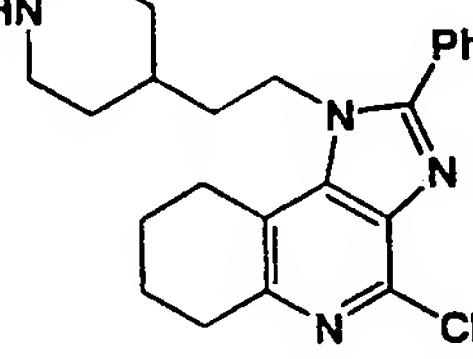
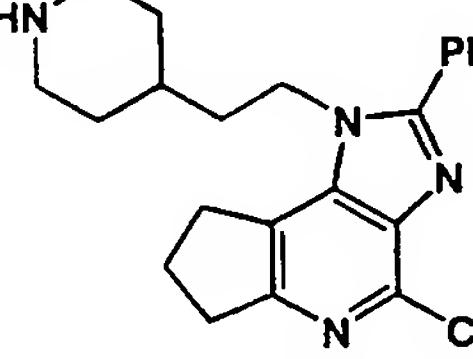
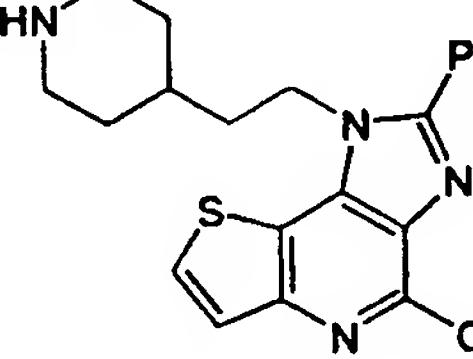
123	Ph	Cl	3	無色微針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 260–263°C(分解) 元素分析值 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 60.17; H, 5.05; N, 10.80 実験値 C, 59.94; H, 5.08; N, 10.80
-----	----	----	---	---

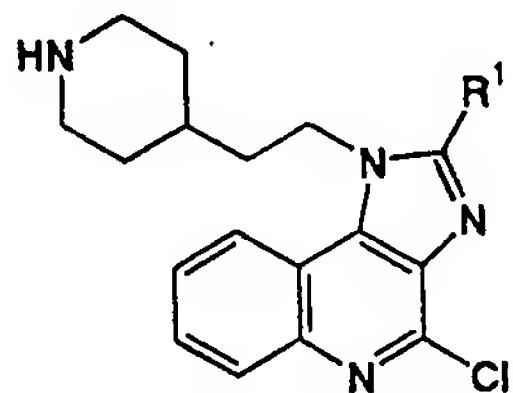


実施例	R ²	B	W	物性(再結晶溶媒)
124	Me	H	CH	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 199–201°C 元素分析值 C ₂₄ H ₂₆ N ₄ ·HCl·7/2H ₂ O 理論値 C, 61.33; H, 7.29; N, 11.92 実験値 C, 61.21; H, 7.26; N, 11.80
125	Cl	Cl	CH	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 249–255°C(分解) 元素分析值 C ₂₃ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 55.67; H, 4.30; N, 10.39 実験値 C, 55.75; H, 4.00; N, 10.47
126	Cl	Me	CH	無色微針状晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 255–262°C(分解) 元素分析值 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 60.17; H, 5.05; N, 10.80 実験値 C, 59.95; H, 5.03; N, 10.79
127	Cl	MeO	CH	淡黄色結晶(EtOH) mp, 169–170°C 元素分析值 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ O·1/2H ₂ O 理論値 C, 67.05; H, 6.10; N, 13.03 実験値 C, 67.32; H, 6.06; N, 13.02
128	Cl	H	N	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 260–268°C(分解) 元素分析值 C ₂₂ H ₂₂ CIN ₅ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 56.98; H, 4.58; N, 13.84 実験値 C, 56.76; H, 4.47; N, 13.82

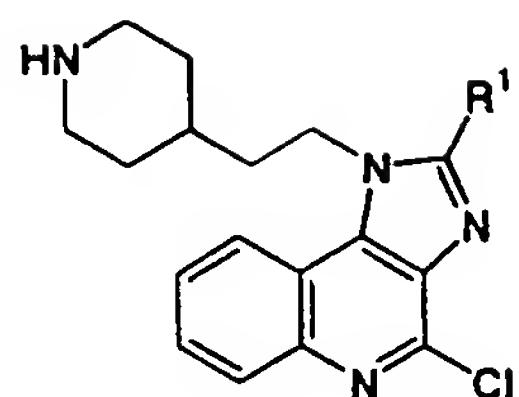


実施例	R ²	R ³	物性(再結晶溶媒)
129	Cl		無色プリズム状晶(MeOH) mp, 191–193°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ CIN ₄ 理論値 C, 70.67; H, 5.93; N, 14.33 実験値 C, 70.70; H, 6.08; N, 14.28
130	Cl		無色結晶(AcOEt) mp, 156.5–157.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ CIN ₄ 理論値 C, 70.67; H, 5.93; N, 14.33 実験値 C, 70.64; H, 5.92; N, 14.21
131	Cl		無色結晶(EtOH) mp, 169–171°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₁ CIN ₄ O 理論値 C, 67.26; H, 5.39; N, 14.26 実験値 C, 67.31; H, 5.55; N, 14.32
132	Cl		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (iso-PrOH) mp, 158–163°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₄ CIN ₅ ·2CF ₃ CO ₂ H·3/2H ₂ O 理論値 C, 49.06; H, 4.42; N, 10.60 実験値 C, 49.04; H, 4.41; N, 10.73
133	Me		淡褐色結晶(AcOEt) mp, 88–89°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₇ N ₅ ·H ₂ O 理論値 C, 71.44; H, 7.24; N, 17.36 実験値 C, 71.25; H, 7.23; N, 17.03

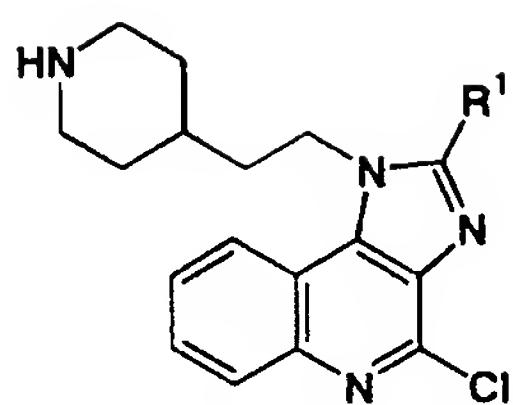
実施例		物性(再結晶溶媒)
134		<p>無色微針状晶[フマル酸塩](EtOH) mp, 261–272°C(分解) 元素分析値 $C_{22}H_{21}ClN_4 \cdot 1/2C_4H_4O_4 \cdot 5/2H_2O$ 理論値 C, 60.06; H, 5.88; N, 11.67 実験値 C, 60.07; H, 5.89; N, 11.60 比旋光度 $[\alpha]_D^{20} : -12.0^\circ$ (c=0.1, DMSO)</p>
135		<p>無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 215–221°C(分解) 元素分析値 $C_{23}H_{27}ClN_4 \cdot CF_3CO_2H$ 理論値 C, 59.00; H, 5.55; N, 11.01 実験値 C, 58.85; H, 5.63; N, 11.05</p>
136		<p>淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH-iso-PrOH) mp, 225–232°C(分解) 元素分析値 $C_{22}H_{25}ClN_4 \cdot CF_3CO_2H$ 理論値 C, 58.24; H, 5.29; N, 11.32 実験値 C, 58.09; H, 5.29; N, 11.32</p>
137		<p>淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 224–224.5°C 元素分析値 $C_{21}H_{21}ClN_4S \cdot CF_3CO_2H \cdot 3/2H_2O$ 理論値 C, 51.35; H, 4.68; N, 10.41 実験値 C, 51.65; H, 4.32; N, 10.16</p>



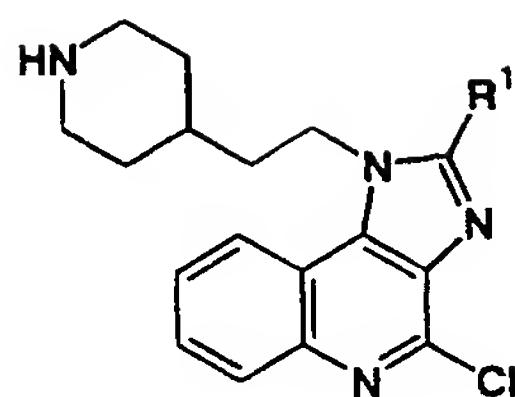
実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
138	n-Bu	無色結晶(AcOEt) mp, 130–131°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₇ CIN ₄ 理論値 C, 68.00; H, 7.34; N, 15.10 実験値 C, 67.76; H, 7.59; N, 14.96
139		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 139–139.5°C 元素分析值 C ₂₃ H ₂₉ CIN ₄ ·3/2CF ₃ CO ₂ H·H ₂ O 理論値 C, 53.29; H, 5.59; N, 9.56 実験値 C, 53.23; H, 5.33; N, 9.56
140	Bn	淡褐色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 230–234°C(分解) 元素分析值 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 70.40; H, 6.28; N, 13.68 実験値 C, 70.41; H, 6.27; N, 13.54
141		淡黄色結晶[メタンスルホン酸塩](MeOH) mp, 196–207°C(分解) 元素分析值 C ₂₅ H ₂₅ CIN ₄ ·2CH ₃ SO ₃ H·H ₂ O 理論値 C, 51.71; H, 5.62; N, 8.93 実験値 C, 51.59; H, 5.42; N, 8.87



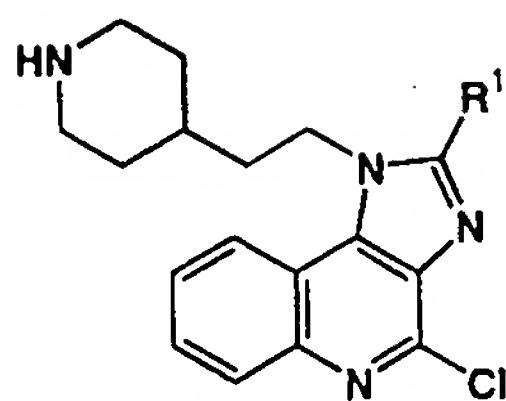
実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
142		無色結晶[フマル酸塩](MeOH) mp, 224~229°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 62.39; H, 5.80; N, 10.39 実験値 C, 62.46; H, 5.51; N, 10.42
143		無色結晶[フマル酸塩](EtOH) mp, 213.5~216°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ O·C ₄ H ₄ O ₄ ·1/4H ₂ O 理論値 C, 62.10; H, 5.49; N, 10.35 実験値 C, 61.94; H, 5.45; N, 10.30
144		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩] (MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 253~257°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ S·CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 55.76; H, 4.86; N, 10.00 実験値 C, 55.67; H, 4.59; N, 9.99
145		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 218~225°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ OS·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 55.07; H, 4.62; N, 9.88 実験値 C, 54.91; H, 4.69; N, 9.77
146		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 270~277°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₅ CIN ₄ O ₂ S·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 53.56; H, 4.49; N, 9.61 実験値 C, 53.51; H, 4.50; N, 9.62



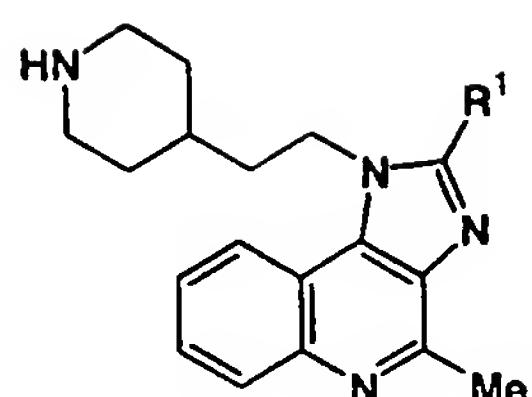
実施例	R ¹	物性(再結晶溶媒)
147		無色結晶[フマル酸塩](EtOH) mp, 192–198°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.72; H, 5.20; N, 10.32 実験値 C, 59.81; H, 5.07; N, 10.33
148		無色結晶 [フ マ ル 酸 塩](MeOH-iso-PrOH) mp, 184–187°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.72; H, 5.20; N, 10.32 実験値 C, 60.00; H, 4.91; N, 10.34
149		無色結晶[フマル酸塩](MeOH) mp, 204–209°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₂ ClFN ₄ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.72; H, 5.20; N, 10.32 実験値 C, 59.53; H, 4.92; N, 10.41
150		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 260–263°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₁₉ ClF ₄ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H·H ₂ O 理論値 C, 50.47; H, 3.73; N, 9.42 実験値 C, 50.33; H, 3.53; N, 9.51
151		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 259–261°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₁₈ ClF ₅ N ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 50.48; H, 3.22; N, 9.42 実験値 C, 50.28; H, 3.28; N, 9.46



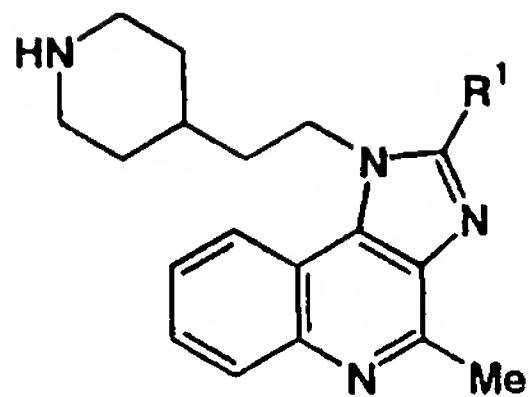
実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
152		無色結晶[メタンスルホン酸塩](EtOH) mp, 195–202°C (分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₂ ClN ₅ ·CH ₃ SO ₃ H·5/4H ₂ O 理論値 C, 54.11; H, 5.63; N, 13.72 実験値 C, 54.13; H, 5.45; N, 13.63
153		無色結晶[フマル酸塩](MeOH-EtOH) mp, 181–185.5°C (分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₂ ClN ₅ ·C ₄ H ₄ O ₄ ·H ₂ O 理論値 C, 59.37; H, 5.37; N, 13.31 実験値 C, 59.37; H, 5.11; N, 13.37
154		淡黄色微針状晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 197.5–204°C (分解) 元素分析値 C ₂₂ H ₂₂ ClN ₅ ·CF ₃ CO ₂ H·1/4H ₂ O 理論値 C, 56.47; H, 4.64; N, 13.72 実験値 C, 56.45; H, 4.58; N, 13.72
155		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 250–255°C (分解) 元素分析値 C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ ·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 64.08; H, 4.86; N, 9.64 実験値 C, 63.81; H, 4.92; N, 9.63
156		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 144.5–145.5°C 元素分析値 C ₂₉ H ₂₇ ClN ₄ O·CF ₃ CO ₂ H·3/2H ₂ O 理論値 C, 59.66; H, 5.01; N, 8.98 実験値 C, 59.44; H, 4.71; N, 9.04



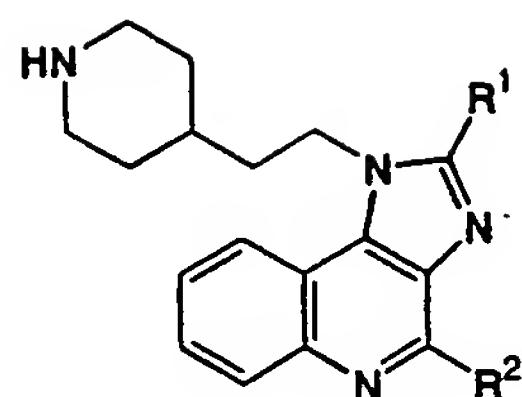
実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
157		淡緑色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 174–175°C 元素分析値 $C_{24}H_{22}ClF_3N_4 \cdot CF_3CO_2H \cdot 5/4H_2O$ 理論値 C, 52.44; H, 4.32; N, 9.41 実験値 C, 52.54; H, 4.19; N, 9.53
158		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 231–241°C(分解) 元素分析値 $C_{21}H_{21}ClN_4O \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/2H_2O$ 理論値 C, 54.82; H, 4.60; N, 11.12 実験値 C, 54.73; H, 4.42; N, 11.21
159		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 256–261°C(分解) 元素分析値 $C_{21}H_{21}ClN_4S \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/4H_2O$ 理論値 C, 53.59; H, 4.40; N, 10.87 実験値 C, 53.53; H, 4.33; N, 10.90
160		無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](MeOH) mp, 270–273°C(分解) 元素分析値 $C_{20}H_{21}ClN_6 \cdot CF_3CO_2H \cdot 1/2H_2O$ 理論値 C, 52.44; H, 4.60; N, 16.68 実験値 C, 52.15; H, 4.74; N, 16.95
161		淡褐色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH-Et₂O) mp, 203–203.5°C 元素分析値 $C_{20}H_{20}ClN_5S \cdot CF_3CO_2H$ 理論値 C, 51.61; H, 4.13; N, 13.68 実験値 C, 51.48; H, 4.22; N, 13.52



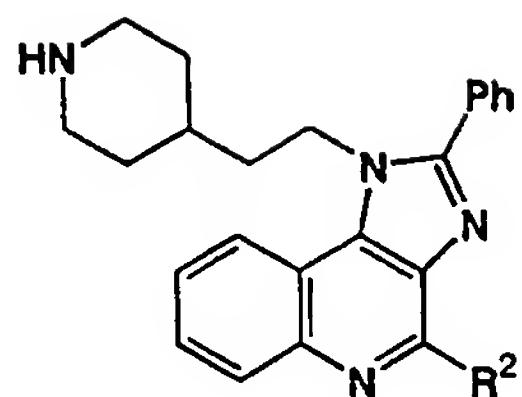
実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
162		淡黄色結晶[塩酸塩](iso-PrOH) mp, 245–249°C (分解) 元素分析值 C₂₄H₂₅FN₄·2HCl·3/4H₂O 理論値 C, 60.70; H, 6.05; N, 11.80 実験値 C, 60.81; H, 5.93; N, 11.72
163		無色結晶[塩酸塩](EtOH) NMR スペクトル δ(DMSO-d₆)ppm: 1.30–1.40(2H, m), 1.55–1.70(1H,m), 1.70–1.80(4H,m), 2.65–2.80(2 H,m), 3.10–3.25(2H,m), 3.17(3H,s), 4.73(2H,t,J=7.5 Hz), 7.97(1H,t,J=7.5Hz), 8.04(1H,t,J=7.5Hz), 8.55–8.65(2H,m), 8.84(1H,brs), 9.06(1H,brs)
164		淡褐色結晶(AcOEt) mp, 176–177.5°C 元素分析値 C₂₃H₂₅N₅ 理論値 C, 74.36; H, 6.78; N, 18.85 実験値 C, 74.09; H, 6.90; N, 18.69
165		無色結晶[塩酸塩](MeOH-iso-PrOH) mp, 300°C 以上 元素分析値 C₂₅H₂₅F₃N₄·2HCl·1/2H₂O 理論値 C, 57.70; H, 5.42; N, 10.77 実験値 C, 57.72; H, 5.12; N, 10.79
166		淡黄色結晶(iso-PrOH) mp, 166–167°C 元素分析値 C₂₂H₂₄N₄O·H₂O 理論値 C, 69.82; H, 6.92; N, 14.80 実験値 C, 69.53; H, 6.97; N, 14.59



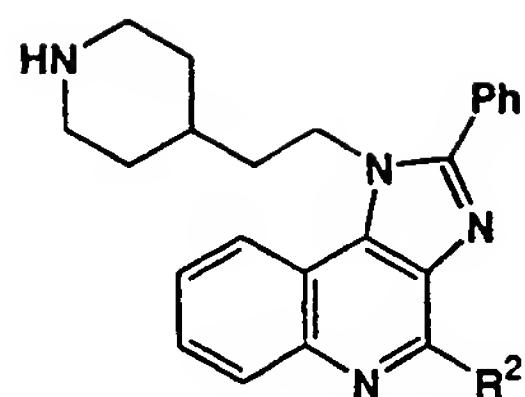
実施例	R¹	物性(再結晶溶媒)
167		無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 218–219°C 元素分析值 C ₂₁ H ₂₄ N ₆ ·3HCl 理論値 C, 53.68; H, 5.79; N, 17.89 実験値 C, 53.63; H, 6.01; N, 17.89
168		淡黄色結晶[塩酸塩](MeOH) mp, 293–298°C(分解) 元素分析值 C ₂₁ H ₂₃ N ₅ S·2HCl·H ₂ O 理論値 C, 53.84; H, 5.81; N, 14.95 実験値 C, 53.59; H, 5.71; N, 14.82
169		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 196–199°C 元素分析值 C ₂₂ H ₂₄ N ₄ S·2HCl·3H ₂ O 理論値 C, 52.48; H, 6.41; N, 11.13 実験値 C, 52.44; H, 6.68; N, 11.13
170		淡黃色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 228–229°C 元素分析值 C ₂₃ H ₂₆ N ₄ S·3/2CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 54.73; H, 5.03; N, 9.82 実験値 C, 54.46; H, 4.91; N, 10.00
171		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 274–277°C(分解) 元素分析值 C ₂₃ H ₂₆ N ₄ S·2HCl·5/4H ₂ O 理論値 C, 56.84; H, 6.33; N, 11.53 実験値 C, 56.79; H, 6.11; N, 11.51



実施例	R ¹	R ²	物性(再結晶溶媒)
172		Cl	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 189–190°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ S·3/2CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 51.59; H, 4.24; N, 9.63 実験値 C, 51.54; H, 4.29; N, 9.65
173		Cl	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 194–195°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₃ ClN ₄ S·5/4CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 53.16; H, 4.42; N, 10.12 実験値 C, 53.18; H, 4.39; N, 10.39
174		Me	淡褐色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 245.5–246.5°C 元素分析値 C ₂₂ H ₂₅ N ₅ ·2HCl·3/2H ₂ O 理論値 C, 57.52; H, 6.58; N, 15.24 実験値 C, 57.65; H, 6.33; N, 15.23
175		Me	淡褐色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 224–225°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₇ N ₅ ·2HCl·5/2H ₂ O 理論値 C, 56.21; H, 6.97; N, 14.25 実験値 C, 55.95; H, 6.70; N, 14.23
176	H		無色プリズム状晶[トリフルオロ酢酸塩] (EtOH-iso-Pr ₂ O) mp, 189.5–192.5°C 元素分析値 C ₂₃ H ₂₃ FN ₄ O·CF ₃ CO ₂ H 理論値 C, 59.52; H, 4.80; N, 11.11 実験値 C, 59.41; H, 4.89; N, 11.16



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
177	OPh	無色結晶[トリフルオロ酢酸塩](EtOH) mp, 214.5–215.5°C 元素分析値 C ₂₉ H ₂₈ N ₄ O·CF ₃ CO ₂ H·1/2H ₂ O 理論値 C, 65.14; H, 5.29; N, 9.80 実験値 C, 65.40; H, 5.07; N, 9.85
178	NHPh	無色結晶(MeOH-iso-PrOH) mp, 191–194°C 元素分析値 C ₂₉ H ₂₉ N ₅ 理論値 C, 77.82; H, 6.53; N, 15.65 実験値 C, 77.76; H, 6.59; N, 15.56
179	NHMe	淡黄色結晶[塩酸塩](iso-PrOH) mp, 209–210°C 元素分析値 C ₂₄ H ₂₇ N ₅ ·2HCl·7/4H ₂ O 理論値 C, 58.83; H, 6.69; N, 14.29 実験値 C, 58.88; H, 6.51; N, 14.13
180	NMe ₂	無色結晶[塩酸塩](MeOH) mp, 205–206.5°C 元素分析値 C ₂₅ H ₂₉ N ₅ ·2HCl·5/2H ₂ O 理論値 C, 58.02; H, 7.01; N, 13.53 実験値 C, 58.01; H, 7.02; N, 13.50
181		無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 210–212°C 元素分析値 C ₂₆ H ₂₉ N ₅ ·2HCl·H ₂ O 理論値 C, 62.15; H, 6.62; N, 13.94 実験値 C, 61.99; H, 6.44; N, 13.85



実施例	R ²	物性(再結晶溶媒)
182	NHBn	無色結晶[塩酸塩](iso-PrOH) mp, 244–245°C 元素分析値 C ₃₀ H ₃₁ N ₅ ·2HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 65.75; H, 6.35; N, 12.78 実験値 C, 65.81; H, 6.13; N, 12.68
183		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 190–193°C 元素分析値 C ₂₉ H ₃₀ N ₆ ·3HCl·2H ₂ O 理論値 C, 57.29; H, 6.13; N, 13.82 実験値 C, 57.46; H, 5.98; N, 13.77
184		淡黄色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 231.5–232°C 元素分析値 C ₂₈ H ₃₄ N ₆ ·3HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 58.23; H, 6.72; N, 14.55 実験値 C, 58.12; H, 6.93; N, 14.46
185		無色針状晶[塩酸塩](EtOH) mp, 187–189°C 元素分析値 C ₂₈ H ₃₃ N ₅ ·2HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 63.93; H, 6.99; N, 13.31 実験値 C, 64.05; H, 6.93; N, 13.32
186		無色結晶[塩酸塩](EtOH-iso-PrOH) mp, 194–195°C 元素分析値 C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O·2HCl·3/2H ₂ O 理論値 C, 59.89; H, 6.70; N, 12.93 実験値 C, 59.72; H, 6.64; N, 12.85

実施例 187

1-[2-(N-n-ブチル-4-ピベリジル)エチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン・塩酸塩

4-クロロ-1-[2-(4-ピベリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン・トリフルオロ酢酸塩 1.20 g 及び炭酸カリウム 0.77 g

の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml 懸濁液中に室温下、臭化 n-ブチル 0.30 ml を滴下し、5 時間攪拌した。反応混合物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 10 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して 0.92 g の淡褐色液体を得た。得られた液体をテトラヒドロフランに溶解しシリカゲルを用いて濾過し、濾液を濃縮して 0.87 g の無色固体を得た。常法により塩酸塩とし、メタノールと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点 144~158°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₁H₂₇C1N₄ · 2HCl · 1/2H₂O

理論値 C, 55.70 ; H, 6.68 ; N, 12.37

実験値 C, 55.80 ; H, 6.65 ; N, 12.44

実施例 188

1-[2-(N-アセチル-4-ピペリジル)エチル]-4-クロロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

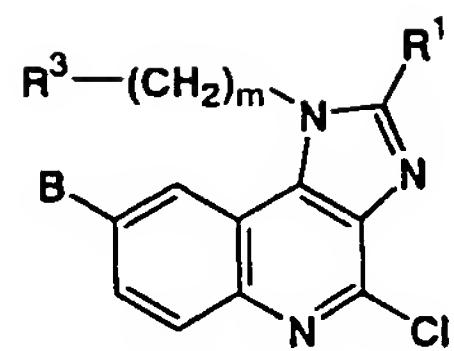
4-クロロ-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・トリフルオロ酢酸塩 0.60 g のピリジン 4 ml 溶液中に、無水酢酸 2 ml を加えて、室温下 1 時間攪拌した。反応後溶媒を留去し、残渣にイソプロパノールとジイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して 0.45 g の無色結晶を得た。塩化メチレンとジイソプロピルエーテルの混液から再結晶して、融点 183~186.5°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₉H₂₁C1N₄O

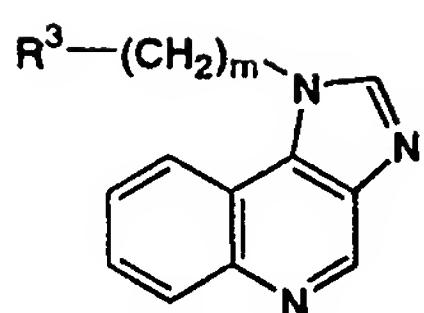
理論値 C, 63.95 ; H, 5.93 ; N, 15.70

実験値 C, 63.81 ; H, 5.87 ; N, 15.61

実施例 187 及び 188 の方法に従って、実施例 189~194 の化合物を得た。



実施例	R ¹	B	R ³	m	物性(再結晶溶媒)
189	Ph	H		2	無色結晶(iso-PrOH) mp, 167–168°C 元素分析值 C ₂₄ H ₂₅ ClN ₄ 理論値 C, 71.19; H, 6.22; N, 13.84 実験値 C, 71.00; H, 6.18; N, 13.56
190	H	Cl		2	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 235–246°C(分解) 元素分析值 C ₂₄ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ ·HCl·1/4H ₂ O 理論値 C, 60.01; H, 5.35; N, 11.66 実験値 C, 60.01; H, 5.62; N, 11.67
191	H	H		1	無色結晶[塩酸塩](EtOH) mp, 248–257°C(分解) 元素分析值 C ₂₃ H ₂₃ ClN ₄ ·HCl·1/4H ₂ O 理論値 C, 63.96; H, 5.72; N, 12.97 実験値 C, 63.98; H, 5.80; N, 12.93
192	Ph	H		2	無色結晶(CH ₂ Cl ₂ -iso-Pr ₂ O) mp, 154.5–160°C 元素分析值 C ₂₅ H ₂₅ ClN ₄ O·1/8H ₂ O 理論値 C, 69.00; H, 5.85; N, 12.87 実験値 C, 68.78; H, 5.78; N, 12.71



実施例	R ³	m	物性(再結晶溶媒)
193		1	無色結晶[塩酸塩](MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 269-280°C(分解) 元素分析値 C ₂₃ H ₂₄ N ₄ ·2HCl·3/4H ₂ O 理論値 C, 62.37; H, 6.26; N, 12.65 実験値 C, 62.36; H, 6.45; N, 12.60
194		2	無色結晶[塩酸塩](MeOH-iso-Pr ₂ O) mp, 150-156°C(分解) 元素分析値 C ₂₄ H ₂₆ N ₄ ·2HCl·1/2H ₂ O 理論値 C, 63.71; H, 6.46; N, 12.38 実験値 C, 63.90; H, 6.68; N, 12.11

実施例 195

4-クロロ-1-[2-[N-(4-フルオロフェニルスルホニル)-4-ビペリジル]エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン

4-クロロ-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・トリフルオロ酢酸塩 0.50 g 及び炭酸カリウム 0.32 g の N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 懸濁液中に室温下、塩化 p-フルオロベンゼンスルホニル 0.23 g の N, N-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を滴下して 5 時間攪拌した。反応混合物に 10% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 1.0 に調整し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水と飽和食塩水で順次洗浄後脱水し、溶媒を留去して 0.35 g の無色固体を得た。メタノールとエタノールと水の混液から再結晶して、融点 175~178.5°C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₃H₂₂C₁F₁N₄O₂S

理論値 C, 58.41 ; H, 4.69 ; N, 11.85

実験値 C, 58.43 ; H, 4.52 ; N, 11.88

実施例 196

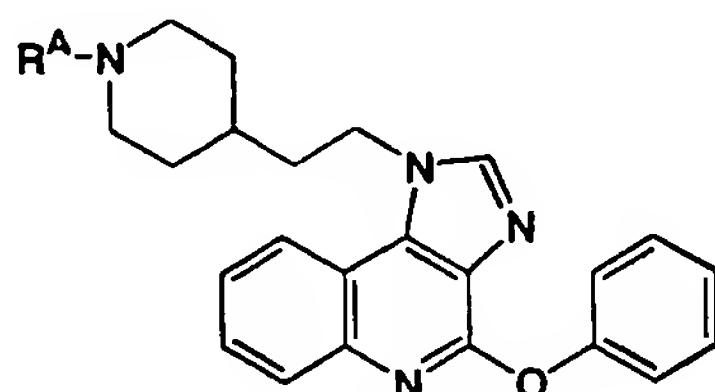
1-[2-(N-メタンスルホニル-4-ビペリジル)エチル]-4-フェノキシ-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン
4-フェノキシ-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4, 5-c]キノリン・トリフルオロ酢酸塩 1.00 g 及びトリエチルアミン 0.57 ml の塩化メチレン 10 ml 溶液に室温下、塩化メタンスルホニル 0.16 ml を滴下して 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を水で洗浄後脱水し、溶媒を留去して無色液体を得た。得られた無色液体を、酢酸エチルで固化させ、ジエチルエーテルで洗浄して、0.80 g の無色結晶を得た。塩化メチレンと酢酸エチルの混液から再結晶して、融点 173.5 ~ 176 °C の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₄H₂₆N₄O₃S

理論値 C, 63.98 ; H, 5.82 ; N, 12.44

実験値 C, 64.01 ; H, 5.96 ; N, 12.28

実施例 196 の方法に従って、実施例 197 ~ 199 の化合物を得た。



実施例	R ^A	物性(再結晶溶媒)
197	Ts	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 201.5–202°C 元素分析値 C ₃₀ H ₃₀ N ₄ O ₃ S 理論値 C, 68.42; H, 5.74; N, 10.64 実験値 C, 68.46; H, 5.83; N, 10.53
198	EtO ₂ C	無色結晶(AcOEt-iso-Pr ₂ O) mp, 132–133°C 元素分析値 C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃ 理論値 C, 70.25; H, 6.35; N, 12.60 実験値 C, 70.13; H, 6.34; N, 12.50
199	BnO ₂ C	黄色液体 NMRスペクトル δ (CDCl ₃) ppm: 1.31(2H, brs), 1.50–1.70(1H, m), 1.78(2H, brs), 2.00(2H, q, J=7.5Hz), 2.81(2H, brs), 4.23(2H, brs), 4.63(2H, t, J=7.5Hz), 5.13(2H, s), 7.25(1H, t, J=7Hz), 7.30–7.40(5H, m), 7.39(2H, d, J=7Hz), 7.44(2H, t, J=7Hz), 7.50(1H, td, J=8.5, 1Hz), 7.57(1H, td, J=8.5, 1Hz), 7.90(1H, dd, J=8.5, 1Hz), 7.94(1H, s), 8.04(1H, dd, J=8.5, 1Hz) IRスペクトル ν (liq.) cm ⁻¹ : 1698 マススペクトル m/z: 506(M ⁺)

実施例 200

4-[2-(4-アミノ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-N-メチル-1-ビペリジンカルボチオアミド

4-アミノ-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン 0.50 g とメチルイソチオシアナート 0.37 g の塩化メチレン 10 ml 懸濁液を室温で 1 時間攪拌した後、析出した結晶を濾取して 0.56 g の無色結晶を得た。塩化メチレンとメタノールの混液から再結晶して、融点 2

16～218°Cの無色結晶を得た。

元素分析値 C₁₉H₂₄N₆S・1/2H₂O

理論値 C, 60.45 ; H, 6.67 ; N, 22.26

実験値 C, 60.79 ; H, 6.66 ; N, 21.97

実施例200の方法に従って、実施例201の化合物を得た。

実施例201

4-[2-(4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)エチル]-N-メチル-1-ビペリジンカルボチオアミド

性状 無色結晶

再結晶溶媒：メタノール

融点：215～220°C（分解）

元素分析値 C₂₅H₂₆C1N₅S

理論値 C, 64.71 ; H, 5.65 ; N, 15.09

実験値 C, 64.80 ; H, 5.62 ; N, 14.96

実施例202

1-[2-(1-アミジノ-4-ビペリジル)エチル]-4-クロロ-2-フェニル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン・塩酸塩

4-クロロ-2-フェニル-1-[2-(4-ビペリジル)エチル]-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン0.75g, 1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジン・塩酸塩0.40g及びトリエチルアミン0.39mlのN,N-ジメチルホルムアミド5ml溶液を室温で19時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にエタノールを加えて析出した結晶を濾取して0.51gの無色結晶を得た。エタノールから再結晶して、融点270～273°C（分解）の無色結晶を得た。

元素分析値 C₂₄H₂₅C1N₆·HCl·1/2H₂O

理論値 C, 60.25 ; H, 5.69 ; N, 17.57

実験値 C, 60.47 ; H, 5.61 ; N, 17.36

以下、本発明化合物の優れた効果の一例として、ヒト細胞における TNF- α の產生阻害作用及び IL-1 β の產生阻害作用の各試験結果を示す。

1. 培養用の血液細胞の調製

健康な成人志願者に静脈穿刺して、ノボ・ヘパリン注 1000 (ノボ・ノルディスク A/S) を 170 μ l 含有するプラスチック試験管中へ全血を約 50 ml 採取した。これから末梢血単核細胞 (PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell) を LeucoPREP™ (Becton Dickinson) 細胞分離管によって調製し、2 mM L-グルタミン (Life Technologies)、2.5 U/ml ベニシリン-2.5 μ g/ml ストレプトマイシン溶液 (Life Technologies) を含有し、10% 牛胎児血清 (Intergen Company) を添加した RPMI-1640 培地 (日本製薬株式会社) 中で、細胞密度 1 × 10⁶ 個/ml となるように培養した。

2. 被験化合物の調製

被験化合物は滅菌超純水やジメチルスルホキシドあるいは 0.1 規定塩酸で 20 μ M となるよう溶解してから生理食塩水で系列希釈して用いた。化合物は 10⁻¹⁰ M ~ 10⁻⁵ M の濃度範囲で試験した。

3. 細胞の薬物処置

先の培地中の PBMC を 180 μ l 添加した 96 穴 (平底) Micro Test III™ tissue culture plate (Becton Dickinson) 細胞培養用プレートに 1 μ g/ml のリポボリサッカライド (LPS) を 10 μ l 添加した。その 30 分後、更に 10 μ l の被験化合物の溶液又は溶媒をウェルに添加し、プレートにプラスチック製の蓋をして、5% 二酸化炭素雰囲気において 37°C で 16 時間インキュベートした。

4. ヒト TNF- α とヒト IL-1 β の定量

サンドイッチ法によるエンザイムイムノアッセイ法を構築して培養上清中のヒ

ト TNF- α とヒト IL-1 β を定量した。96穴（ウェル）のマイクロタイタープレートに希釈した抗サイトカイン抗体（一次抗体）を入れ、コーティングとした。ウェルの洗浄後、培養上清を適宜希釈してウェルに入れインキュベーションした。その後、サイトカインに対する二次抗体、二次抗体に対する三次抗体を、洗浄工程を挟みながら順次入れた。最終洗浄後、各ウェルにテトラメチルベンジン溶液(DAKO)を入れ発色反応を開始した。1規定硫酸で発色反応を停止した後、各ウェルの450 nmでの吸光度を M-Vmax™マイクロプレートリーダー(Molecular Devices)で測定した。サイトカインの濃度は定量ソフトウェア Softmax™(Molecular Devices)で組換えサイトカインを標準品として使った検量線と比較して決定した。ヒト TNF- α の定量にはモノクローナル抗ヒト TNF- α (ENDOGEN)、ポリクローナルウサギ抗ヒト TNF- α (Pharma Biotechnologie Hannover)、ペルオキシダーゼ抱合ロバ抗ウサギ IgG(Jackson ImmunoRes. Labs.)、組換えヒト TNF- α (INTERGEN)をそれぞれ、一次、二次、三次抗体及び検量線用の標準品に用いた。ヒト IL-1 β の定量にはモノクローナル抗ヒト IL-1 β (Cistron)、ポリクローナルヒツジ抗ヒト IL-1 β (Biogenesis)、HRP抱合ロバ抗ヤギ IgG(Chemicon International)、組換えヒト IL-1 β (R&D Systems)をそれぞれ、一次、二次、三次抗体及び検量線用の標準品に用いた。

TNF- α 及びIL-1 β いずれの場合も各被験化合物の活性は、LPSと被験化合物で処理したときのサイトカインの誘導量を、LPS単独で処理したときのサイトカインの誘導量で割った百分率(%)で表した。

結果を下記の表1及び2に示す。

表1 ヒト細胞におけるTNF- α の產生阻害作用

化合物	投与濃度(μmol)				
	0.001	0.01	0.10	1.0	10
実施例 89	91	86	90	84	17
実施例 110	80	77	26	1	0
実施例 113	68	81	86	69	29
実施例 117	117	77	71	24	0
実施例 118	79	91	88	51	3
実施例 121	81	91	49	0	0

表2 ヒト細胞におけるIL-1 β の產生阻害作用

化合物	投与濃度(μmol)				
	0.001	0.01	0.10	1.0	10
実施例 89	112	102	96	63	0
実施例 110	119	105	85	64	14
実施例 113	104	109	116	96	30
実施例 117	119	106	111	72	8
実施例 118	96	106	102	59	0
実施例 121	102	108	87	24	0

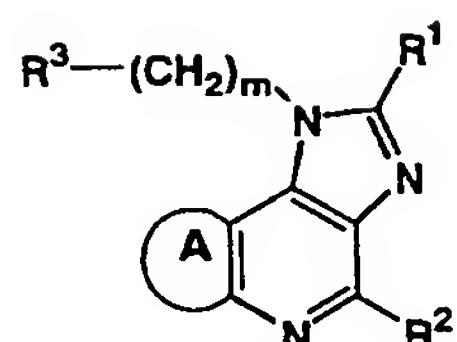
これらの結果から、本発明化合物はTNFやIL-1に対して優れた產生阻害作用を示すことが明らかである。

産業上の利用可能性

本発明化合物はTNFやIL-1に対して優れた產生阻害作用を示し、これらのサイトカインに起因する疾患の予防又は治療剤として極めて有用である。

請求の範囲

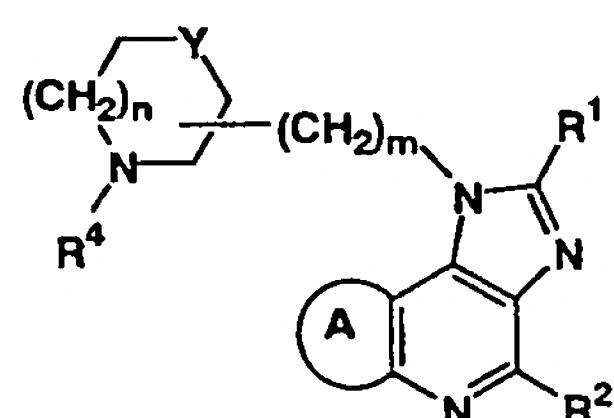
1. 次の一般式



(式中、R¹は水素原子、水酸基、1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいスチリル基又は1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアリール基を表し、R²は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1個もしくは2個の置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を表し、A環は1個もしくは複数個のアルキル基、アルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されてもよい同素又は複素環を表し、R³は置換基を有してもよい飽和含窒素複素環基を表し、mは0～3の整数を表す。ただし、R³が無置換のピペリジノ基を表す場合、R¹とR²の少なくとも一方は水素原子ではない。)

で示される1H-イミダゾピリジン誘導体、又はその塩。

2. 次の一般式



(式中、R¹は水素原子、水酸基、1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアルキル基、置換基を有してもよいシクロアルキル基、置換基を有してもよいスチリル基又は1個もしくは複数個の置換基を有してもよいアリール基を表し、R²は水素原子、アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、1個もしくは2個の置換基を

有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい環状アミノ基又は置換基を有してもよいフェノキシ基を表し、A環は1個もしくは複数個のアルキル基、アルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されてもよい同素又は複素環を表し、mは0～3の整数を表し、R⁴は水素原子、アルキル基、ベンジル基、トリフェニルメチル基、置換基を有してもよいアルカノイル基、アルコキカルボニル基、ベンジルオキカルボニル基、置換基を有してもよいチオカルバモイル基、アルカンスルホニル基、置換基を有してもよいベンゼンスルホニル基又はアミジノ基を表し、Yはメチレン基、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、NHで示される基又は結合手を表し、nは0～2の整数を表す。)

で示される1H-イミダゾピリジン誘導体又はその塩。

3. A環がベンゼン環又はチオフェン環である請求の範囲第1項又は第2項に記載の化合物又はその塩。

4. 請求の範囲第1項又は第2項に記載の1H-イミダゾピリジン誘導体又は薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

5. サイトカイン介在性疾患の予防又は治療に用いる請求の範囲第4項に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D471/04, C07D471/14, C07D491/113, C07D495/14, A61K31/435, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D471/04, C07D471/14, C07D491/113, C07D495/14, A61K31/435, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 9830562, A (Terumo Kabushiki Kaisha), 16 July, 1998 (16.07.98), & EP, 894797, A	1-5
A	JP, 09208584, A (Terumo Kabushiki Kaisha), 12 August, 1997 (12.08.97), (Family: none)	1-5
A	US, 5389640, A (Minnesota Mining and MFG. Co.), 14 February, 1995 (14.02.95), & EP, 872478, A	1-5
A	US, 5352784, A (Minnesota Mining and MFG. Co.), 04 October, 1994 (04.10.94), & EP, 708773, A & JP, 09500628, A	1-5
A	J. Interferon Res. (1994), 14, P. 81-85	1-5
A	EP, 459505, A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 04. December, 1991 (04.12.91), & JP, 04226985, A	1-5

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
---	--

Date of the actual completion of the international search
08 November, 1999 (08.11.99)

Date of mailing of the international search report
16 November, 1999 (16.11.99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04381

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 4689338, A (Riker Laboratories, Inc.), 16 July, 1998 (16.07.98), (Family: none)	1-5
A	EP, 145340, A (Riker Laboratories, Inc.), 19 June, 1985 (19.06.85), & JP, 60123488, A & US, 4698348, A	1-5
A	HU, 34479, A (Egypt Gyogyszervegyeszeti Gyar), 28 March, 1985 (28.03.85), (Family: none)	1-5
A	J. Med. Chem. (1968), 11(1), P. 87-92	1-5

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/04381

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl⁶ C07D471/04, C07D471/14, C07D491/113,
C07D495/14, A61K31/435, A61K31/47

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl⁶ C07D471/04, C07D471/14, C07D491/113,
C07D495/14, A61K31/435, A61K31/47

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 9830562, A (テルモ株式会社), 16. 07月. 1998 (16. 07. 98) & EP, 894797, A	1-5
A	JP, 09208584, A (テルモ株式会社), 12. 08 月. 1997 (12. 08. 97) ファミリーなし	1-5
A	US, 5389640, A (MINNESOTA MINING AND MFG. CO.), 14. 02月. 1995 (14. 02. 95) & EP, 8724 78, A	1-5
A	US, 5352784, A (MINNESOTA MINING AND MFG. CO.), 04. 10月. 1994 (04. 10. 94) & EP, 7087	1-5

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理
論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08. 11. 99

国際調査報告の発送日

16.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

種 村 慶 樹 印

4 P 7624

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C(続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	73, A & JP, 09500628, A J. INTERFERON RES. (1994), 14, P. 81-85	1-5
A	EP, 459505, A (協和醸酵工業株式会社), 04. 12 月. 1991 (04. 12. 91) & JP, 04226985, A	1-5
A	US, 4689338, A (RIKER LABORATORIES, INC.), 16. 07月. 1998 (16. 07. 98) ファミリーなし	1-5
A	EP, 145340, A (RIKER LABORATORIES, INC.), 19. 0 6月. 1985 (19. 06. 85) & JP, 6012348 8, A & US, 4698348, A	1-5
A	HU, 34479, A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR), 2 8. 03月. 1985 (28. 03. 85) ファミリーなし	1-5
A	J. MED. CHEM. (1968), 11(1), p. 87-92.	1-5